

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques MODAI

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Octobre 1933, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1963

**ROLE DES TROUBLES METABOLIQUES
DANS LE DETERMINISME DE CERTAINS ACCIDENTS
DE LA CHIMIOThERAPIE ANTITUBERCULEUSE**

Président : M. BROUET, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MODAI

Prénom : JACQUES

Date de soutenance : 5 juin 1963

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

MODAI (JACQUES) - Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 108 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

MODAI (JACQUES) - Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 108 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

MODAI (JACQUES) - Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 108 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

MODAI (JACQUES) - Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 108 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques MODAI

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Octobre 1933, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1963

**ROLE DES TROUBLES METABOLIQUES
DANS LE DETERMINISME DE CERTAINS ACCIDENTS
DE LA CHIMIOThERAPIE ANTITUBERCULEUSE**

Président : M. BROUET, Professeur



I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHTER (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Anatomie pathologique ..	DELARUE (J.)	Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)	Pathologie chirurgicale ..	LAURENCE (G.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)	Pathologie exotique	N...
Biologie appl. à l'Éducation physique et aux sports ..	MALMEJAC (J.)	Pathol. expér. et comparée ..	MERKLEN (F.-P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)	Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
Biophysique médicale ..	BUGNARD (L.)		BRICAIRE (H.)
	DOGNON (A.)	Pathologie respiratoire ..	TURIAF (J.)
	DJOURNO (A.)	Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)	Physiologie	BARGETON (D.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)		PARROT (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)	Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Histologie	GIROUD (A.)	Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Hygiène et méd. préven. ..	BOYER (J.)	Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	CAUCHOIX (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)	Thérapeutique	CONTE (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)	Thérapeutique appliquée ..	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique ..	OLIVIER (G.)	Physiologie	DEJOURS (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)	Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	POLONOVSKI (J.)		GOUGEROT (L.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)		

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

<i>Cliniques :</i>		<i>Cliniques :</i>	
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)	— Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
— cardiol. (Broussais) ..	SOULIÉ (P.)	— gynécologique (Broca) ..	HUGUIER (J.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).		— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) ..	DEGOS (R.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) ..	FÈVRE (M.)	— maladies des Enfants (Enfants-Malades) ..	TURPIN (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ..	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)	— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)	— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) ..	DELAY (J.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)	— malad. metab. (Necker) ..	HAMBURGER (J.)
— endocrinologique (Pitié) ..	DECOURT (J.)	— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
		— maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	CASTAIGNE (P.)

Cliniques :	MM.
médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : BARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).	
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)
médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
neuro-chirurgie (Pitié) ..	DAVID (M.)
neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).	
obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
ophtalmol. (Hôtel-Dieu) ..	RENARD (G.)
» (Cochin) ..	OFFRET (G.)
oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..	N...
— pneumo-phthisiologie (Laennec) ..	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière) ..	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— toxicologique ..	GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique ..	JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau) ..	N...

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie ..	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..	BASTIN (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..	MADURO (R.)
Pneumo-Phthisiologie ..	KREIS (B.)

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).	
Rhumatologie ..	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).

Anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) pr. s. ch. MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch.; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie : Mme du BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURCH (G.).

Bactériologie : MM. BARBIER (P.); pr. s. ch.; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), m. conf.; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), pr. s. ch.; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), pr. s. ch.

Carcinologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Cardiologie : M. HATT (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).

Electro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), m. conf.; LEDOUX-LEBARD (G.).

Embryologie : M. ROUX (Ch.).

Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie : MM. COUJARD (R.), p. s. ch.; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).

Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.). Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).

Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHET (G.); SEBAOUN (J.).

Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).

Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie : M^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARLAUX (H.).

Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÖPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSA-GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

| *Pathologie chirurgicale* : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conser-
vateur du Musée d'Histoire de la Médecine :
M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma reconnaissance et
de ma profonde affection.*

A MA FEMME

A MA FILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BROUET

Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

*Il m'a inspiré le sujet de cette thèse et
m'a fait l'honneur d'en accepter la prési-
dence.*

*Qu'il veuille bien trouver ici le témoi-
gnage de ma vive reconnaissance et de
ma respectueuse admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ DOMART

Professeur de Séméiologie Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il m'a toujours éclairé et guidé avec
affection.*

*Qu'il veuille bien trouver ici le témoi-
gnage de ma profonde gratitude et de
mon respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT-DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Son enseignement nous a laissé un vif
souvenir.*

*Qu'il veuille bien trouver ici le témoi-
gnage de notre profonde reconnaissance
pour sa bienveillante assistance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL PERRAULT

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En le remerciant de la bienveillance qu'il
m'a toujours manifestée.*

*En témoignage de mon fidèle et respec-
tueux attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BASTIN

Médecin des Hôpitaux

*En le remerciant de son accueil pen-
dant un trop court semestre à l'Hôpital
Claude-Bernard.*

*Qu'il soit assuré de mon respectueux
dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MARCHE

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu me guider pour la
réalisation de ce travail.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma pro-
fonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. WOLFROMM

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour son amicale sollicitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHRETIEN

Médecin des Hôpitaux

En remerciement pour son enseignement et son amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. NEVOT

Qui a largement contribué à la réalisation de ce travail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MOREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR (*In Memoriam*)

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GERARD-MARCHANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERLE D'AUBIGNE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. CLAISSE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. EVEN

MONSIEUR LE DOCTEUR L. MICHON

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PERRAULT

INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR J. WEILL

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DOMART

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PERRAULT

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BROUET

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT-DREYFUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. WOLFROMM

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BASTIN

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT ENSEIGNE
AU COURS DE NOTRE INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR J. HAZARD

MONSIEUR LE DOCTEUR Y. LE QUINTREC

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SEBAOUN

MONSIEUR LE DOCTEUR C. LAPRESLE

Médecins des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR B. HILLEMAND

MONSIEUR LE DOCTEUR B. KLOTZ

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DUNET

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHEVALLIER

MONSIEUR LE DOCTEUR P. NATAF

Médecins-Assistants des Hôpitaux.

Nous remercions bien vivement

MADAME PAILLARD
ET
MADEMOISELLE GABRIEL

Pour leur aide technique.

Les heureux effets de la chimiothérapie anti-tuberculeuse ne sauraient justifier que l'on sous-estime certains accidents thérapeutiques dont la connaissance présente un grand intérêt d'un double point de vue : pratique et doctrinal.

Depuis que sont prescrits les traitements anti-tuberculeux de longue durée, notamment depuis 1953 où l'Isoniazide fut introduite sur une grande échelle, les accidents thérapeutiques ont été exceptionnels. Ils ont été observés dans les traitements prolongés, à dose relativement forte, et sont représentés essentiellement par des polynévrites à prédominance distale, se traduisant par des troubles sensitifs et vaso-moteurs, survenant le plus souvent chez des alcooliques, des diabétiques ou des tuberculeux en état de grande dénutrition.

A partir de 1958, a été introduit dans la thérapeutique le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (ou éthionamide), dérivé de la pyridine dont la remarquable activité sur le bacille tuberculeux fut mise en évidence par N. RIST et collaborateurs. Les premiers auteurs qui l'utilisèrent insistèrent sur sa mauvaise tolérance, notamment par le tube digestif, mais n'observèrent pas d'accidents sérieux. Aussi l'excellence des premiers résultats thérapeutique incitèrent-ils à poursuivre les essais dans une nouvelle voie, à savoir le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association médicamenteuse isoniazide-éthionamide. Cette méthode pouvait en effet avoir un grand intérêt pratique, notamment dans les pays sous-développés, puisqu'elle pouvait permettre des cures prolongées, en grande partie ambulatoires, les patients n'étant astreints qu'à prendre quotidiennement quelques comprimés de médicaments.

C'est en étudiant l'efficacité, mais aussi la tolérance de cette association médicamenteuse, que nous avons observé avec une fréquence inhabituelle un syndrome assez singulier groupant des manifestations variées qui, par leurs caractères séméiologiques et

leur groupement, évoquent les troubles généralement rapportés aux carences en facteurs vitaminiques du groupe B et communément observés dans la Pellagre.

La première partie de notre travail sera consacrée à l'étude d'ensemble de ce syndrome à partir de 24 observations recueillies dans le Service de notre Maître, le Professeur BROUET.

Dans un second chapitre, nous développerons nos arguments permettant de rapprocher ce syndrome de la Pellagre, maladie métabolique complexe où l'anicotinoïose joue le rôle essentiel.

Ces arguments seront de deux ordres :

- les résultats thérapeutiques obtenus avec la vitamine nicotinique ;
- la recherche d'une carence biologique en certains facteurs vitaminiques, en particulier B6 (pyridoxine) et PP (nicotinamide).

Dans un troisième chapitre, nous tenterons de dégager la pathogénie de ces troubles métaboliques et de faire la part :

- d'une carence d'apport ou d'absorption ;
- d'un possible déséquilibre nutritionnel provoqué par l'infection tuberculeuse ;
- de l'influence majeure des interférences médicamenteuses.

La dernière partie de notre travail sera consacrée à l'étude du rôle majeur de certains facteurs vitaminiques dans le cours et le traitement de la maladie tuberculeuse.

CHAPITRE I

Cette étude a porté sur des malades admis entre le 1^{er} janvier 1960 et le 1^{er} octobre 1962, ayant une tuberculose pulmonaire découverte récemment et non encore traitée, ou bien une rechute d'une tuberculose pulmonaire considérée comme guérie depuis au moins deux ans.

97 malades ont ainsi été traités : 80 hommes et 17 femmes. L'isoniazide a été administrée par voie orale, à la dose de 10 mg par kilo de poids, et l'éthionamide sous forme de comprimés à 250 mg, à raison de 4 par jour, la dose étant réduite à 3 comprimés pour les quelques malades dont le poids était inférieur à 50 kgs. Les médicaments étaient donnés en deux, trois ou quatre prises, généralement au cours des repas.

Dans 24 cas, nous avons observé au cours du traitement des manifestations évocatrices d'une avitaminose : 18 hommes et 6 femmes. La fréquence est sensiblement moindre chez les hommes (22,5 %) que chez les femmes (35,3 %). Elle n'en reste pas moins globalement élevée, puisque près d'un malade sur quatre (24,7 %) a présenté des accidents sérieux : cette fréquence mérite d'être soulignée.

L'âge des malades allait de 18 à 75 ans, avec un maximum entre 40 et 50 ans.

I. - LES ACCIDENTS DIGESTIFS

Dès l'introduction de l'éthionamide, tous les auteurs ont insisté sur sa médiocre tolérance digestive et sur l'obstacle que cela pouvait constituer pour une large utilisation thérapeutique. L'association à l'éthionamide de l'isoniazide avec laquelle les accidents digestifs sont rares, n'a en rien amélioré la tolérance digestive qui reste médiocre.

Il s'agit essentiellement d'une anorexie intense. Elle est souvent passagère et modérée, et ne nécessite pas de modifications de la conduite thérapeutique. Elle entraîne seulement une stabilisation ou une chute passagère du poids pendant les deux ou quatre premières semaines. Elle s'accompagne souvent de nausées, de gastralgies pénibles et parfois de douleurs abdominales et de diarrhée.

Dans la plupart des cas, ces troubles digestifs ne représentent qu'une gêne sérieuse pour les malades et compromettent l'amélioration de l'état général. Il s'agit plus de manifestations d'intolérance que d'accidents thérapeutiques « stricto sensu ».

C'est sur leur valeur prémonitoire que nous voudrions surtout insister. Lorsqu'ils se prolongent et s'aggravent, ils doivent faire craindre l'apparition plus ou moins rapide de troubles plus sévères. C'est ainsi que adns nos 24 observations, une anorexie tenace a, dans 18 cas, précédé l'apparition des accidents d'avitaminose ; 9 fois, cette anorexie s'accompagnait de gastralgies ; 6 fois de nausées ou de vomissements et 2 fois de troubles du transit.

Aussi une anorexie absolue et des gastralgies intenses méritent-elles d'être considérées comme des signes d'alarme, ainsi d'ailleurs que la brusque chute pondérale qui s'y associe régulièrement.

II. - LES TROUBLES PSYCHIQUES

Ils présentent un intérêt très considérable en raison de leur allure très caractéristique et de leur signification étiologique.

1° L'asthénie, la dépression morale et intellectuelle, l'anxiété avec pessimisme, l'insomnie, les préoccupations métaphysiques et obsessionnelles, nous paraissent, avec les troubles digestifs et l'amaigrissement, des signes d'alarme de grande valeur.

L'asthénie a été notée dans 14 observations ; elle s'accompagnait d'anxiété dans 8 cas et d'insomnie dans 5 cas.

Aussi importe-t-il de dépister précocement ces manifestations par une surveillance régulière. En effet, en l'absence de mesures appropriées, se développe une psychose sévère.

2° Dans la majorité des cas, cette psychose revêt les caractères d'une grande mélancolie délirante. Nous en avons observé 9 cas (*Obs.* n^{os} 2, 3, 6, 7, 19, 20, 22, 23 et 24).

A) Sur un fond de tristesse avec refus d'alimentation, cessation de toute activité, insomnie complète, s'ajoutent des idées délirantes :

- crainte de devenir fou (obs. n° 3) ;
- crainte d'avoir un cancer, assez souvent observée (obs. n°s 2, 3, 6 et 23) ;
- idées d'indignité et de culpabilité (obs. n°s 2, 6, 20 et 22) ;
- idées d'incurabilité (obs. n°s 2, 7, 20 et 23) ;
- tendance au suicide (obs. n°s 10 et 20) ;
- délire de persécution (obs. n°s 2, 3, 7, 20, 23 et 24) ;
- accès hallucinatoires avec hallucinations olfactives (obs. n° 21) et visuelles (obs. n° 24) ;
- délire de négation (obs. n° 6).

B) Il existe parfois une note hypomaniaque (obs. n° 22).

C) Cinq fois, une grande agitation anxieuse accompagnait la mélancolie délirante et a contraint à isoler le malade en service spécialisé (obs. n°s 2, 7, 19, 20 et 22).

D) Trois fois, fut observé un état stuporeux proche du coma :

- Chez une patiente (obs. n° 5), un état d'inhibition se développa progressivement avec faciès figé, apragmatisme, aboutissant à un état stuporeux avec perte des matières ;
- Un autre patient (obs. n° 5) entra rapidement dans un état de torpeur avec incontinence d'urine et des matières ; alors que chez un troisième malade (obs. n° 6), cet état fut l'aboutissement d'un tableau de grande mélancolie délirante.

E) Chez un patient (obs. n° 17), furent observées des fugues nocturnes, alors qu'il présentait depuis quelques jours une éruption acnéiforme, elle-même précédée d'une période d'anorexie, d'amaigrissement avec asthénie intense.

3° Un terrain psychique prédisposé a été retrouvé dans 5 observations.

A) Trois femmes, sur les six qui présentèrent des accidents sévères, soit 50 %, avaient des antécédents psychiques :

- deux d'entre elles (obs. n°s 2 et 6) étaient des anxieuses connues, facilement tristes et déprimées, qui avaient déjà présenté des épisodes dépressifs ;
- chez la troisième, existait une prédisposition familiale, sa mère présentant un état mélancolique avec tendance dépressive (obs. n° 20).

B) Deux hommes sur dix-huit, soit 11,1 %, présentaient soit une instabilité psychique pré-existante (obs. n° 22), soit des antécédents de somnanbulisme (obs. n° 17).

4° Un traumatisme affectif qui a pu jouer un rôle favorisant fut retrouvé dans trois cas :

- viol de sa fille par un voisin (obs. n° 2) ;
- deuil familial (obs. n° 6) ;
- perte de sa fille unique dans un accident de la voie publique (obs. n° 20).

Ces trois cas concernent les femmes chez qui existait un terrain psychique prédisposé.

5° Il faut enfin noter dans trois cas (obs. n°s 19, 20 et 22) l'existence d'une intoxication alcoolique sévère, dont nous discuterons plus loin la signification et le rôle possible.

6° Il n'avait jamais été observé de symptômes psychiques analogues au cours des traitements tuberculostatiques de longue durée.

L'Isoniazide, constamment utilisé dans ces traitements, est un médicament généralement stimulant et euphorisant. Rappelons d'ailleurs qu'il a été utilisé comme médicament stimulant en psychiatrie et que son dérivé isopropyl (Marsilid) occupe une place importante dans la thérapeutique des états dépressifs.

Comme le rappelle POROT, dans son étude d'ensemble, les troubles psychiques causés par l'I.N.H. ont toujours la même allure. La note hypomaniaque (euphorie, aisance, rire facile, exaltation), caractérise les formes initiales ou mineures. Lorsque la psychose vraie survient, les manifestations sont le plus souvent de type maniaque.

Or, c'est exactement le contraire, mise à part l'observation n° 22 où existe une note hypomaniaque, que l'on observe avec l'éthionamide, qui est un médicament essentiellement dépresseur, comme l'ont souligné de nombreux travaux :

— GERNEZ-RIEUX et collaborateurs, dans une étude portant sur 100 cas, notent l'apparition d'une psychasthénie dans 3 % des cas.

— MOLINA et collaborateurs, dans une étude portant sur 45 malades, rapportent l'important pourcentage de 46 % d'accidents, dont 9 cas de troubles digestifs sévères et 4 cas de troubles psychiques sérieux à type d'excitation dont un avec tentative de suicide (coup de couteau dans la gorge, avec section de la trachée).

— COHEN et collaborateurs rapportent chez 62 malades traités par l'éthionamide 29 observations de troubles neuro-psychiques. Il est vrai qu'il s'agissait d'une collectivité assez particulière (Sanatorium des Etudiants) et que sur les 29 malades qui présentèrent des troubles, 22 recevaient également de la Cyclosérine. Dans la presque totalité de ces 29 cas, il s'agissait de signes dépressifs :

- au minimum, le malade est somnolent, souffre d'une certaine diminution de la mémoire et de l'attention,
- dans les cas moyens, il est noté une asthénie marquée, physique et intellectuelle, une lenteur accentuée de l'idéation, parfois un onirisme avec confusion du rêve et de la réalité,
- dans les cas majeurs, se constitue un grand syndrome dépressif, avec anxiété, insomnie rebelle, tendances obsessionnelles, pessimisme et préoccupations métaphysiques. Dans quelques rares cas, furent notés, mêlés aux signes dépressifs, des signes d'irritabilité, d'excitabilité et d'agressivité.

Il semble donc que, avec l'association Isoniazide-Ethionamide, les effets secondaires du 1314 l'emportent de beaucoup sur ceux provoqués par l'I.N.H. en ce qui concerne le psychisme. On peut même dire que l'action stimulante, physique et psychique qu'exerce normalement l'I.N.H. est complètement inhibée par l'Ethionamide.

III. - LES TROUBLES NEVRITIQUES

Dans ce même groupe, des névrites particulièrement sévères sont survenues.

1° Chez 6 malades (obs. n^{os} 9, 12, 13, 16, 20 et 22), l'expression en était mineure, associant des troubles sensitifs subjectifs à type d'engourdissement des extrémités, avec fourmillements surtout nocturnes, des parésies et des phénomènes vaso-moteurs pseudo-acrodyniques, tels qu'ils furent décrits à l'occasion des premiers traitements par l'I.N.H.

2° Les manifestations neuro-toxiques observées chez 5 malades (obs. n^{os} 4, 10, 11, 14 et 18) furent beaucoup plus sérieuses et surtout atypiques : les troubles sensitifs et vaso-moteurs prirent une allure pseudo-rhumatismale en raison de l'intensité des douleurs,

du gonflement associé et de leur anormale diffusion. L'atteinte initiale de la ceinture scapulaire, puis les localisations aux extrémités, évoquaient un syndrome épaule-main.

Ces faits peuvent être rapprochés des observations de LEGGAT ou de POOLE et SCHNEEWEISS, qui rapportent l'un chez un homme de 54 ans, les autres chez un homme de 58 ans, des troubles névritiques provoqués par l'Ethionamide, mais qui n'atteignirent jamais l'intensité de ceux observés chez nos patients et qui ne prirent jamais une allure pseudo-rhumatismale.

IV. - LES LÉSIONS CUTANEO-MUQUEUSES

Elles présentent un très grand intérêt du point de vue doctrinal.

1° L'acnée put être notée chez 2 malades (obs. n^{os} 9 et 17). Le substratum en est une séborrhée importante avec kératose folliculaire, prédominant au visage et en particulier dans la région nasogénienne.

2° Une stomatite avec glossite et chéilite fut observée chez 4 malades :

- chez l'un (obs. n^o 5), elle précéda d'un mois la survenue d'un épisode stuporeux avec incontinence urinaire ;
- chez un autre (obs. n^o 8), elle survint au cours d'un syndrome très singulier associant une stomatite avec parotidite à une éruption érythémato-squameuse rappelant la kératodermie et à une inflammation oculaire ;
- chez une de nos malades (obs. n^o 9), une stomatite angulaire avec ulcération fissuraire douloureuse et glossite accompagnait l'acnée ;
- chez un autre patient qui développa une grande psychose anxieuse, c'est une glossite avec aspect très inflammatoire, rouge vif, de la langue, qui attira l'attention (obs. n^o 19).

3° De ces manifestations buccales, nous rapprocherons les parotidites survenues chez deux malades (obs. n^{os} 1 et 8). Elles ont été signalées à maintes reprises dans les états de dénutrition chez les déportés (RICHT), au cours des dysenteries chroniques (MOLINIER et collaborateurs). GOUNELLE les interprète comme un signe de carence azotée.

4° Un érythème de type pellagreuX a été observé dans trois cas (obs. n^{os} 15, 20 et 21). Il s'agissait d'un érythème chaud, gonflé et douloureux, siégeant sur le front, le nez, les joues, le menton, le cou et le dos des mains. D'abord rouge vif, il tournait au brun, parsemé de croûtelles et de kératose, puis disparaissait et laissait la peau sèche et rugueuse.

Ces faits doivent être rapprochés des observations de :

— COHEN et collaborateurs qui, sur 62 malades recevant du 1314, observèrent une éruption acnéiforme dans 16 cas, chez des sujets qui avaient largement dépassé l'âge habituel d'apparition de l'acnée. Dans 2 cas, fut également notée une hyperpigmentation du front et du nez, avec peau kératosique évoquant un phénomène de photosensibilisation.

— DE VOOGD et MOUNEY qui, pendant l'été 1960, observèrent chez 64 malades recevant l'association médicamenteuse I.N.H.-Ethionamide, 32 cas évidents de lucite, n'apparaissant comme l'acné qui lui était pratiquement toujours associée qu'après un temps de latence de 3 à 4 semaines après le début du traitement.

— DUGOIS et collaborateurs, chez une jeune fille traitée par le 1314, rapportent l'association d'une acnée à une dermite érythémato-pigmentaire du dos des mains, qui avait tous les caractères d'une photo-sensibilisation.

5° Enfin, trois fois, fut observée une gynécomastie. Les trois observations (obs. n^{os} 1, 15 et 16) concernaient des sujets originaires d'Afrique du Nord.

Ces faits sont bien connus :

— L'étude d'ensemble de MOLINA, portant sur 800 tuberculeux, concerne aussi la même ethnie. Treize cas de gynécomastie sont rapportés chez ces sujets recevant de l'Isoniazide, qui paraît jouer là le rôle essentiel. En effet, il n'est pas mentionné de gynécomastie avant 1953, date d'utilisation de cette drogue sur une grande échelle.

— Une action directe de l'I.N.H. à l'étage diencéphalo-hypophysaire paraît probable, comme en témoignent les observations d'hypercorticisme surrénalien d'origine haute au cours des traitements prolongés par l'Isoniazide.

— Cependant, la possibilité d'un trouble métabolique ne doit pas être exclue dans la pathogénie de cette gynécomastie : en effet, la destruction des œstrogènes par le foie nécessite l'intervention de facteurs vitaminiques du groupe B. L'existence d'un trouble métabolique à ce niveau entraînerait l'accumulation des œstrogènes dans la circulation et pourrait ainsi expliquer la gynécomastie.

V. - COMMENTAIRES

Les accidents provoqués par l'association Isoniazide-Ethionamide sont d'un type particulier et différent de ceux antérieurement observés chez les tuberculeux traités par différentes associations de tuberculostatiques, et notamment des troubles provoqués par l'Isoniazide, utilisé depuis plus de dix ans à des doses relativement fortes.

De plus, les faits que nous rapportons sont très comparables à ceux que d'autres auteurs ont signalés au cours de traitement comportant l'administration d'Ethionamide, ce qui permet d'attribuer le rôle essentiel à ce médicament et de dessiner les traits caractéristiques de la maladie thérapeutique.

Comme nous l'avons déjà souligné, celle-ci rappelle singulièrement la pellagre, cet « ensemble de troubles qui relève à la fois de plusieurs avitaminoses du groupe B », selon la définition qu'en donnent JUSTIN-BESANÇON et LWOFF.

Deux facteurs vitaminiques du groupe B ont particulièrement retenu notre attention :

— La Pyridoxine ou vitamine B6, car divers travaux ont suggéré que l'Isoniazide pouvait se comporter comme un antagoniste de la Pyridoxine et que les phénomènes névritiques au cours de l'isoniazidothérapie seraient une manifestation quasi-spécifique de la carence en pyridoxine.

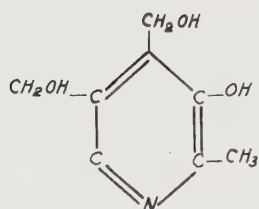
— La Nicotinamide ou vitamine PP, car on sait que sa carence est un facteur essentiel dans la genèse de la Pellagre.

1) Le Facteur « B6 »

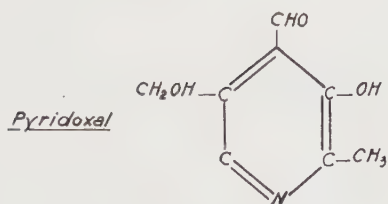
Dès 1932, SMITH décrivait chez le rat une affection comparable à la Pellagre humaine. Le facteur responsable fut isolé, cristallisé à partir du son de riz. Sa structure chimique fut élucidée par KUHN et WENDT, et confirmée par la synthèse de HARRIS et FOLKERS.

A) PROPRIETES BIOCHIMIQUES.

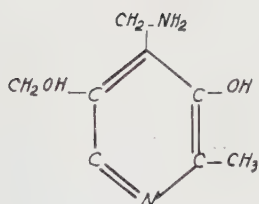
La vitamine B6 naturelle est en réalité constituée de trois composés qui sont des dérivés pyridiniques substitués répondant aux formules suivantes (fig: 1).



Pyridoxine



Pyridoxal



Pyridoxamine

FIGURE 1

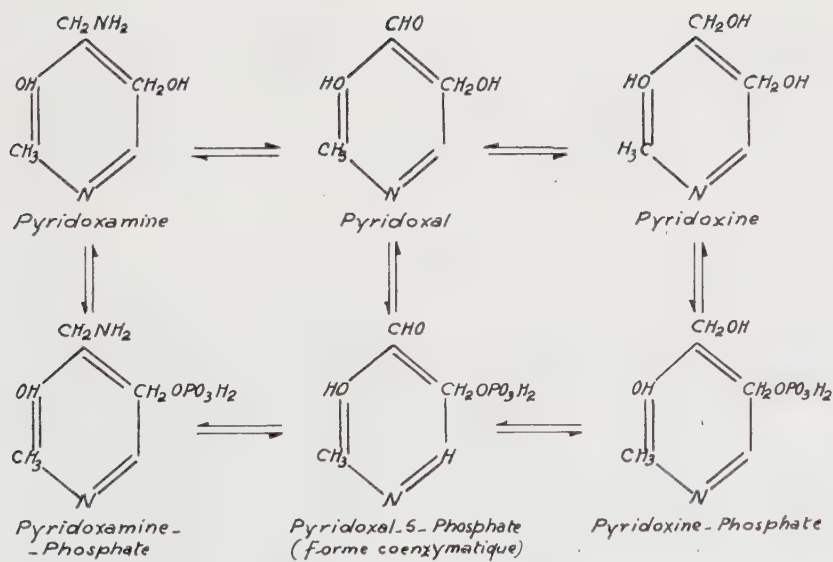


FIGURE 2

C'est par la propriété qu'ont les organismes vivants de transformer pyridoxine, pyridoxamine, pyridoxal et leurs phosphates respectifs en pyridoxal-5-phosphate (P-5-P) que s'explique l'activité vitaminique grossièrement identique de ces différentes substances (fig. 2).

Le pyridoxal-5-phosphate est le coenzyme de très nombreux systèmes enzymatiques jouant un rôle de premier plan dans le métabolisme des acides aminés et des acides gras.

B) RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE B₆.

1° La vitamine B₆ joue un rôle essentiel dans le métabolisme protidique, le P-5-P catalysant deux types principaux de réaction : la transamination et la décarboxylation des acides aminés. On a pu identifier plus de 30 systèmes enzymatiques différents, certains isolés à l'état presque pur, dont le coenzyme est le P-5-P. L'étude des rapports de la vitamine B₆ et des métabolismes du tryptophane, de l'acide glutamique et de la cystéine, présente pour notre travail un intérêt particulier.

a) VITAMINE B₆ ET MÉTABOLISME DU TRYPTOPHANE :

Le tryptophane joue un rôle important dans le métabolisme nerveux :

— La dégradation du tryptophane comporte une voie principale conduisant à l'acide nicotinique et une voie accessoire conduisant à la 5-hydroxytryptamine ou Sérotonine (voir principe de l'épreuve de charge en tryptophane).

— C'est par une réaction de décarboxylation que le tryptophane, d'abord converti en 5-hydroxytryptophane, est ensuite transformé en Sérotonine.

— La Sérotonine est retrouvée en concentration importante dans le système nerveux central, les régions qui en renferment le plus étant le mésencéphale et le diencéphale, et l'existence d'un corps antagoniste, le L.S.D. (Lysergic acid diethylamide) a fait suggérer que la Sérotonine jouerait un rôle essentiel dans le fonctionnement nerveux. La Sérotonine est considérée par beaucoup comme un médiateur neuro-humoral qui possède un effet sédatif important sur le système nerveux central. La Sérotonine a une action « réserpine-like » et on a pu montrer que la réserpine agissait en mobilisant la Sérotonine dans le tissu cérébral.

— Or, la 5-hydroxytryptophane-décarboxylase, qui est retrouvée dans les tissus nerveux avec une localisation superposable à celle

de la sérotonine, a pour coenzyme le P-5-P. On conçoit que l'on ait pu attribuer à un mauvais fonctionnement de ce système enzymatique certains effets de la carence pyridoxinique comme la dépression, l'irritabilité et les crises convulsives.

b) VITAMINE B6 ET MÉTABOLISME DE L'ACIDE GLUTAMIQUE :

— Le métabolisme de l'acide glutamique et de ses dérivés est particulièrement important dans le tissu nerveux central, puisque 60 % des composés azotés non protéiques du cerveau sont des corps alpha-aminés, dont 80 % sont représentés par l'acide glutamique, l'acide aspartique et ses dérivés. Dans toutes les espèces étudiées, la concentration d'acide glutamique et de glutamine est beaucoup plus élevée dans le cerveau que dans les autres tissus.

— Le cerveau contient aussi un système particulier de décarboxylation de l'acide glutamique en acide gamma-amino-butyrique (ou G.A.B.A.) sous l'influence d'un enzyme (glutamic acid décarboxylase ou G.A.D.) dont le coenzyme est le P-5-P ; ce système enzymatique n'est pas retrouvé dans les autres tissus.

— Le G.A.B.A. est un régulateur et un modérateur de l'activité neuronale : il semble bloquer la propagation de l'excitation au niveau des couches superficielles du cortex, en laissant néanmoins subsister l'activité des synapses inhibitrices (action opposée à celle de la strychnine).

— Les crises épileptiformes provoquées par les hydrazides s'accompagnent d'une baisse du taux de G.A.B.A. cérébral et d'une diminution de l'activité glutamic décarboxylase, qui peuvent être corrigés par adition de pyridoxal-phosphate. Ces crises peuvent d'ailleurs être prévenues par administration de G.A.B.A. (KILLAM et BAIN).

c) LA VITAMINE B6 EST ENCORE NÉCESSAIRE AU MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS SOUFRÉS

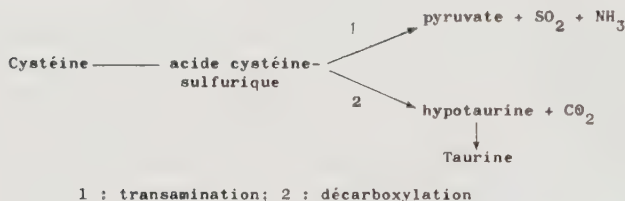
et en particulier de la cystéine dont la dégradation se fait par deux voies différentes, qui toutes deux nécessitent l'intervention du P-5-P :

- l'une, par transamination, aboutit au pyruvate ;
- l'autre, par décarboxylation, conduit à la taurine qui a été retrouvée en quantité notable dans le tissu cérébral.

2° Vitamine B6 et métabolisme lipidique :

Les lipides nerveux constituent 40 à 65 % du total des tissus nerveux solides et, sous forme de complexes lipidoprotidiques et

lipido-glucidiques, sont les composants essentiels du cytoplasme des membranes et des gaines de myéline dont les altérations sont retrouvées dans nombre de neuropathies dégénératives.



L'intervention de la vitamine B₆ dans le métabolisme lipidique semble prouvée par SHERMAN qui trouve dans la graisse des rats carencés en facteur B₆ moins d'acide arachidonique que chez les animaux témoins. MEAD a prouvé que l'acide linoléique pouvait être transformé en acide arachidonique selon deux voies métaboliques possibles, faisant notamment intervenir la vitamine B₆.

C) L'AVITAMINOSE B₆.

Chez l'homme, l'avitaminose spontanée semble exceptionnelle et les études ont porté sur les carences expérimentales :

— Un régime synthétique, pratiquement dépourvu des précurseurs du pyridoxal-phosphate, mais par ailleurs équilibré et comprenant en particulier à doses correctes les différents complexes vitaminiques connus, est aussi difficile à réaliser qu'à supporter, et il doit être arrêté dans un délai trop court pour que des troubles puissent apparaître (HAWKINS, SNYDERMAN, COURSIN).

— L'introduction dans l'organisme d'un antagoniste de la pyridoxine comme la méthoxypyridine ou la désoxyypyridine (VILTER, GLAZER) est une méthode élégante. L'antivitamine prend la place du pyridoxal-phosphate dans les différents systèmes enzymatiques et entraînent de ce fait leur inactivation. Cependant, les apoenzymes des différents systèmes enzymatiques n'ont pas tous, lorsqu'ils sont mis simultanément en présence de pyridoxal-phosphate et de désoxyypyridine, la même affinité pour ces deux corps voisins. L'inactivation des divers systèmes ne sera donc pas parallèle et l'on assistera de ce fait à des dissociations dans l'apparition des différentes anomalies cliniques ou biologiques, témoignant de l'apparition de la carence.

— L'association des deux méthodes, en permettant de se contenter d'un régime simplement pauvre en vitamine B₆, plus facile à réaliser et à accepter qu'un régime synthétique strict, accélère l'apparition des signes cliniques de carence qui demandent parfois plusieurs semaines pour se développer.

Les manifestations de la carence sont digestives, cutanéomuqueuses, neurologiques et sanguines.

a) Les manifestations digestives associent à l'anorexie, des nausées, des vomissements, des épigastralgies, et retentissent sur l'état général, entraînant une perte de poids assez importante.

b) Les troubles cutanéomuqueux sont variés et, comme les troubles digestifs, sont très voisins des manifestations observées dans la Pellagre :

— Le premier signe est une dermatose séborrhéique atteignant particulièrement la face, et surtout les plis naso-labiaux, les sourcils, le nez et les angles de la bouche, sous forme de croûtes huileuses, jaunâtres sur fond rouge.

— Des érythèmes avec tendance à la pigmentation et à l'écaillement peuvent s'observer, sur la face dorsale ou ventrale des membres supérieurs.

— La glossite donne à la langue un aspect œdématié, douloureux, brûlant, rougeâtre, avec papilles filiformes et fungiformes hypertrophiées.

— Enfin, cheilose et stomatite avec parfois de petites ulcérations sur la muqueuse enflammée.

c) Les troubles neurologiques seraient plus spécifiques : confusion mentale, crises convulsives et surtout manifestations périphériques de type polynévritique, avec fourmillements, engourdissements, dans les mains et les pieds, plus accusés la nuit que le jour, et sensation de « pieds chauds », de « pieds électriques », comme on en avait décrit chez les prisonniers de guerre dans le Pacifique.

d) Les altérations sanguines sont caractérisées par une anémie hypochrome avec hypersidérémie et une lymphocytopénie.

Deux points ressortent de ces études expérimentales :

- l'inconstance pour une carence en apparence identique des anomalies neurologiques,
- la plus grande sensibilité des signes biologiques sur les manifestations cliniques, puisqu'ils précéderent l'apparition et survécurent à la disparition des manifestations cliniques qui guérissent rapidement et définitivement par une très faible dose de vitamine B₆.

II) La Vitamine « PP »

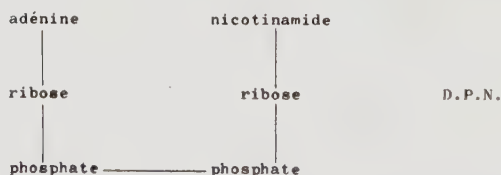
La vitamine PP n'intervient probablement dans le métabolisme qu'intégrée dans la molécule des coenzymes I et II.

C'est en 1934 que l'attention fut attirée sur le rôle biologique de l'amide nicotinique, lorsque WARBURG et CHRISTIAN découvrirent le coenzyme II dans les globules rouges du sang humain : ils observèrent que l'amide nicotinique devait être un constituant important de ce co-facteur. Presque simultanément, Von EULER découvrit que la nicotinamide était aussi présente dans le coenzyme I qu'il avait isolé du muscle cardiaque. L'importance de ces corps dans la nutrition fut soulignée par ELVEHJEM, rapportant que le principe actif des extraits de foie guérissant le « black tongue » des chiens, était la nicotinamide. La carence en acide nicotinique est grave, parce qu'elle conditionne une carence en coenzymes, substances biologiquement indispensables.

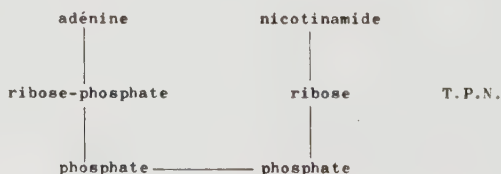
A) CONSTITUTION DES COENZYMES.

Les coenzymes sont constitués par l'association d'un nucléotide purique (adénine + d-ribose + une molécule d'acide phosphorique) et d'un nucléotide pyridinique (amide nicotinique + d-ribose + une ou deux molécules d'acide phosphoriques).

Le coenzyme I (cozymase de HARDEN et YOUNG) est le diphospho-pyridino-nucléotide (D.P.N.).



Le coenzyme II (coferment de WARBURG) est le triphospho-pyridino-nucléotide (T.P.N.).

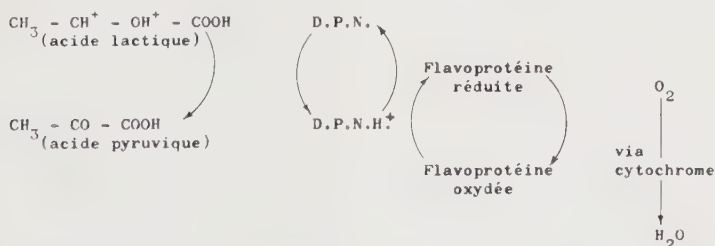


B) LA FONCTION BIOLOGIQUE DE CES COENZYMES.

Les codéshydrogénases I et II sont par elles-mêmes à l'état isolé dépourvues de toute action physiologique ; elles ne fonctionnent comme les autres coenzymes qu'associées à un ferment spécifique, de nature protidique, une déshydrogénase dans le cas particulier. C'est l'ensemble déshydrogénases + coenzyme qui constitue l'enzyme proprement dit, dont la fonction biologique est, soit de donner, soit de recevoir les ions hydrogène dans les nombreuses et vitales réactions d'oxydo-réduction.

D'après WARBURG, leur mécanisme d'action serait le suivant : la codéshydrogénase prend deux atomes d'hydrogène au substrat et se trouve ainsi réduite, son azote devenant trivalent ; la codéshydrogénase réduite (appelée D.P.N.H. ou T.P.N.H.) cède alors son hydrogène à un autre système qui lui est intimement associé, celui du ferment jaune où intervient la vitamine B2 (riboflavine). La codéshydrogénase va se trouver ensuite à nouveau oxydée, avec un azote pentavalent, prête à accepter l'hydrogène.

Les coenzymes interviennent ainsi dans l'oxydation de nombreux métabolites et dans un grand nombre de réactions au niveau des différents tissus. Nous rappellerons quelques-unes de ces réactions biologiques fondamentales : transformation de l'acide lactique en acide pyruvique, du triose-phosphate en acide phospho-glycérique au cours du travail musculaire ; transformation du glucose en acide glucosique, de l'acide citrique en acide alpha-céto-glutarique au niveau du foie. Il s'agit là d'étapes essentielles au cours des phénomènes chimiques qui maintiennent la vie.



Conversion de l'acide lactique en acide pyruvique : le passage des ions H^+ s'accompagne de la synthèse d'A.T.P. (adénosine-triphosphate), composé à haut potentiel énergétique. Cette réaction est connue sous le nom de phosphorylation oxydative.

C) BIOSYNTHESE DE L'ACIDE NICOTINIQUE.

Les recherches de ELLINGER, COULSON et BENESH ont montré l'existence d'une biosynthèse intestinale de l'acide nicotinique biosynthèse déjà parfaitement démontrée pour les vitamines B1 et B2.

Cette synthèse se fait à partir d'un amino-acide, le tryptophane, selon une série de réactions schématisées sur la *figure 3*. Plusieurs points doivent être soulignés :

a) Cette transformation du tryptophane en acide nicotinique nécessite trois autres vitamines : l'aneurine ou vitamine B1, la riboflavine ou vitamine B2, et la pyridoxine ou vitamine B6. Aussi, comme on pouvait le prévoir, le tryptophane peut-il prévenir ou faire disparaître les manifestations de carence en acide nicotinique aussi longtemps que les trois autres vitamines sont présentes en quantités suffisantes.

b) Autre conséquence, la carence en acide nicotinique peut être aggravée par une carence relative ou absolue en tryptophane.

c) La carence en vitamine PP peut encore être provoquée par des antivitamines (comme la 3-acétyl-pyridine).

d) Enfin, toute perturbation de la flore microbienne de l'intestin peut également provoquer l'apparition d'une avitaminose PP.

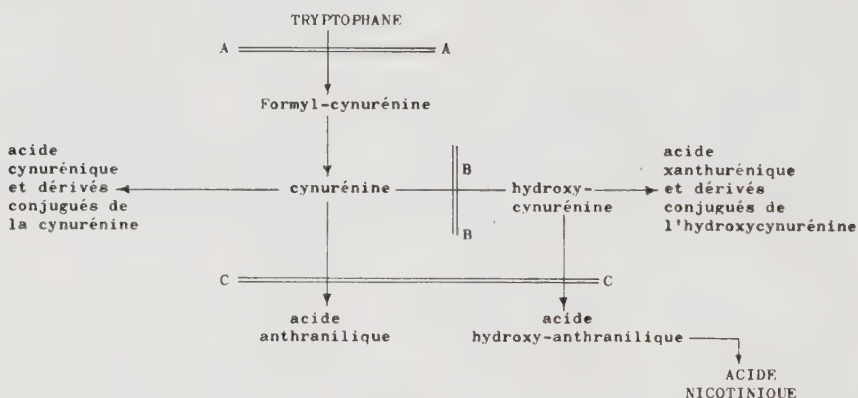


FIGURE 3

Synthèse de l'acide nicotinique à partir du tryptophane.

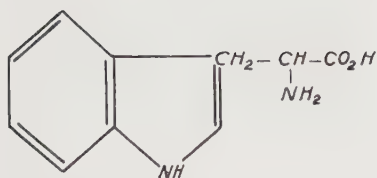
A = réactions nécessitant la thiamine,

B = réactions nécessitant la riboflavine (phosphorylation-oxydative),

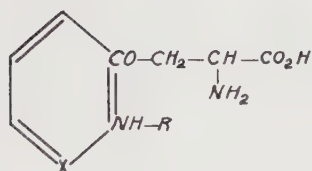
C = réactions où intervient la pyridoxine (pyridoxal-phosphate = coenzymes de la cynuréninase).

D) L'AVITAMINOSE « PP ».

Elle joue un rôle capital dans le déterminisme des manifestations pellagresques et plus spécialement des troubles digestifs, encore que ce rôle ne soit pas exclusif, la Pellagre apparaissant comme



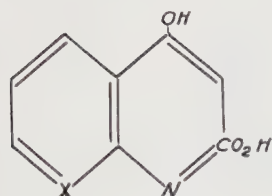
Tryptophane



Formyl-cynurénine } $\begin{matrix} X = H \\ R = CHO \end{matrix}$

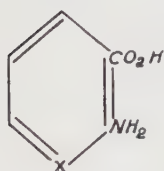
Cynurénine } $R = X = H$

3-hydroxy-cynurénine } $\begin{matrix} R = H \\ X = OH \end{matrix}$



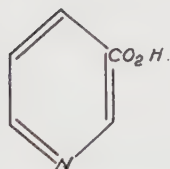
Acide cynurénique } $X = H$

Acide xanthurénique } $X = OH$



Acide anthranilique } $X = H$

Acide 3-hydroxy-anthranilique } $X = OH$



Acide nicotinique

la conséquence d'une carence complexe où le déficit protidique intervient tout autant que le déficit nicotinique.

La Pellagre est dominée par trois ordres de symptômes, cutanés, digestif et psychiques, qui, comme l'écrivait LANDOUZY en 1860 :

« n'affectent pas toujours une marche identique ; et, soit dans leur isolement, soit dans leur succession, soit dans leur simultanéité, ils peuvent se manifester d'une façon qui paraisse exceptionnelle ou irrégulière ».

a) Toutes les descriptions de la Pellagre s'accordent pour souligner la précocité et la constance d'un syndrome associant une anorexie, des nausées et des vomissements, des gastralgies.

La gastrite est peut-être la plus constante des manifestations de la Pellagre. Comme l'a écrit BABES :

« Les pellagres se plaignent d'une série de sensation, toujours les mêmes, et qu'ils appellent brûlures. Ce qui prédomine, c'est en effet une sensation de brûlure dans la région épigastrique ou bien plus bas dans la région ombilicale ; à celle-ci, s'associe généralement une sensation de pesanteur ou de ballonnement dans les mêmes régions ».

Ce sont ces faits que nous avons observés chez nos malades. A ce « discomfort abdominal », des Anglo-Saxons, s'associent des troubles du transit et plus fréquemment de la diarrhée, comme nous l'avons observé dans les accidents graves.

La glossite pellagreuse, avec son aspect rouge vermillon assez spécial, la stomatite pellagreuse, avec ses ulcérations aphteuses, ressemblent assez à celles observées chez nos malades.

Il est donc évident que les troubles digestifs provoqués par l'Ethionamide rappellent de près la dyspepsie pellagreuse qui précède toujours les autres manifestations de la maladie et dont le substratum est une atteinte des muqueuses caractérisée par l'œdème et la congestion, comme l'ont prouvé les investigations endoscopiques de JUSTIN-BESANÇON et MOUTIER.

b) Les troubles mentaux sont connus depuis longtemps puisque les auteurs lombards décrivaient déjà au XVIII^e siècle la folie pellagreuse.

— Les manifestations mentales précoces ont été parfaitement étudiées par FROSTIG et SPIES ; elles constituent un syndrome particulier que nous avons communément observé chez nos malades :

- ils souffrent de perversions sensorielles ; les bruits, les odeurs, les lumières fortes, leur sont tout à fait désagréables ;
- ils sont très instables et présentent un véritable état d'instabilité anxieuse ;
- ils sont plus irritables et plus excitables qu'avant leur maladie ; beaucoup présentent des formes variées de phobies, d'appréhension. Ils ont l'impression qu'ils vont bientôt mourir ;
- malgré leur agitation apparente, ils présentent une étonnante fatigabilité et se plaignent de faiblesse, d'une perte de mémoire et de l'attention ;

— l'insomnie, les céphalées avec vertiges et impression de « tête vide », sont habituels.

— Si on laisse la maladie évoluer, on voit se constituer une psychose grave, réalisant des formes dépressives et maniaco-dépressives tout à fait comparables aux accidents que nous avons rapportés :

— dans les formes dépressives pures, le malade est profondément abattu, répondant difficilement aux questions.

« Le véritable caractère de la folie pellagreuse, écrivait LANDOUZY, c'est la tristesse extrême, c'est l'obstination dans le silence et l'isolement, c'est la torpeur intellectuelle, c'est la dépression mélancolique avec propension au suicide dans le cours ordinaire de la maladie, avec propension à l'homicide dans les exacerbations ».

— chez d'autres malades, les épisodes mélancoliques font place par moments à l'agitation. Ce sont alors des violences en paroles et en actions sous toutes leurs formes.

— De plus, les études de JOLLIFFEE, de SYDENSTRICKER, ont fait connaître les manifestations aiguës de l'anicotinose, qui associent un état stuporeux d'apparition rapide, une rigidité avec phénomène de la roue dentée, des perturbations des réflexes de succion et de préhension. Cette encéphalopathie régresse de façon spectaculaire sous l'influence de l'invitamination nicotinique, ce qui constitue un véritable test diagnostique. Les accidents à type de torpeur progressive ou de stupeur rapidement installée que nous avons observés et dont on peut rapprocher d'autres cas déjà rapportés, sont tout à fait comparables.

c) Les accidents cutanés, s'ils sont très caractéristiques, sont les moins constants et les plus transitoires de la triade symptomatique :

— C'est la première fois que le malade s'expose au soleil que l'érythème pellagreu fait son apparition, et ceci explique peut-être que nous l'ayons rarement observé chez nos malades qui vivaient en salle d'hôpital.

— Il frappe le dos des mains et est nettement limité du côté de l'avant-bras. Moins caractéristiques sont les localisations sur le dos des pieds, au niveau du cou où il dessine le « collier de Casal », sur la face où il dessine un véritable masque pellagreu.

— La peau est lisse, uniforme et d'un rouge vif ; après quelques jours, l'érythème cutané fonce, prend une couleur rouge cinabre, puis il se ternit, se ride, se gerce.

— Il se produit une véritable exfoliation, plus qu'une desquamation, en larges lambeaux cohérents. En même temps, la pigmentation s'accuse avec une sécheresse et une rugosité de la peau, qui a valu à la maladie son nom de « peau rugueuse » (*Pelle agra* ou *Pellis agria*).

— Chez certains malades, au stade d'érythème aigu, se développent des vésicules, des bulles qui s'infectent plus ou moins, d'où formation de croûtes.

— La lésion évolue de toute façon vers la guérison locale et l'exfoliation laisse à nu un épiderme fin, sec, luisant, rosé, qui a fait appeler « mal de la rose » la pellagre des Asturies. Quelle que soit son intensité, l'érythème pellagreux disparaît après quelques semaines ou quelques mois, même si le soleil persiste.

CHAPITRE II

I. - RECHERCHE D'UNE CARENCE EN PYRIDOXINE

Plusieurs méthodes ont été proposées pour explorer le métabolisme de la vitamine B₆, dont certaines font appel à des techniques complexes et demandent un laboratoire parfaitement entraîné :

— Détermination quantitative des métabolites du tryptophane dans les milieux biologiques proposés par COPPINI. Il s'agit d'une chromatographie bidimensionnelle sur papier, qui permet d'isoler 8 dérivés, dont l'acide xanthurénique, la cynurénine et l'acide cynurénique, après deux éluions différentes.

— Electrophorèse de masse proposée par BENHAMOU et AMOUCH, qui permet d'isoler sur papier à partir des urines les 5 constituants de la vitamine B₆ : pyridoxine, pyridoxamine, pyridoxal, phosphate de pyridoxamine et phosphate de pyridoxal.

— Etude de la pyridoxinurie spontanée et de la pyridoxinurie provoquée, soit par la méthode chimique (dosage colorimétrique avec la 2-6-dichloroquinone-chlorimide en milieu alcalin qui donne une coloration bleue), soit par méthode électrophorétique plus sensible et surtout plus analytique.

L'épreuve de charge en tryptophane est la plus aisément réalisable et c'est elle que nous avons utilisée.

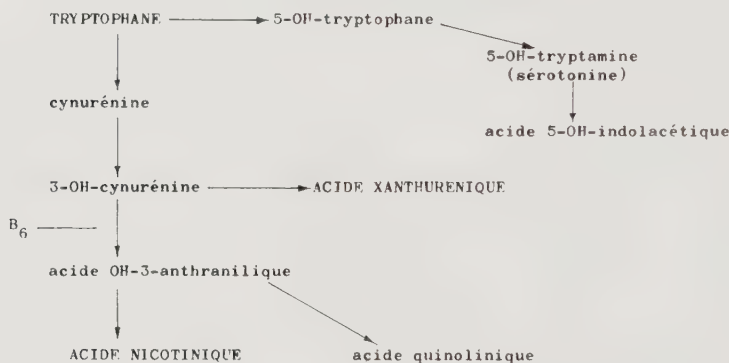
1° Le principe de cette épreuve est simple et pour le bien comprendre, il faut rappeler le métabolisme normal du tryptophane (*fig. 4*) :

— L'une des destinées du tryptophane dans l'organisme est sa transformation en amide de l'acide nicotinique (vitamine PP). Cette transformation passe par de nombreux intermédiaires, en particulier la cynurénine, l'OH-3-cynurénine et l'acide OH-3-anthranilique.

— La vitamine B₆ est le coenzyme nécessaire au passage de l'OH-3-cynurénine à l'acide OH-3-anthranilique. En son absence, il

se produit un blocage du métabolisme du tryptophane, faisant alors apparaître un dérivé inhabituel de la cynurénine, l'acide xanthurénique.

FIGURE 4



2° Sa technique est la suivante :

— On fait prendre au sujet à tester 10 grammes de d1-tryptophane dissous dans un jus de fruit ou de la confiture (chez l'enfant, on calcule la dose à raison de 0,54 g/kg) et on récolte les urines de quatre heures en quatre heures jusqu'à la vingt-quatrième heure.

— Le dosage est colorimétrique, l'acide xanthurénique donnant en milieu bicarbonaté une coloration verte avec les sels de fer :

— on ajoute à 3 ml d'urine 7 ml d'une solution aqueuse de carbonate acide de Na à 1 %. Pour le témoin, le dosage est fait sur la même quantité d'urine avec 0,4 ml de sel de MOHR et complète à 10 ml avec la solution de bicarbonate. On laisse en contact 10 minutes, puis on centrifuge à grande vitesse pendant 10 autres minutes. La lecture est faite 30 minutes après le mélange à 630 μ (cuve de 10 mm).

— Une courbe d'étalonnage est établie à partir d'une urine additionnée de doses croissantes d'une solution bicarbonatée d'acide xanthurénique ; la solution mère étant faite avec 30 mg d'acide xanthurénique dissous dans la solution de bicarbonate de Na à 1% (Q S P 50 ml) : cette solution-mère contient 600 γ par millilitre. On détermine ainsi les points corresponsants à des concentrations de 100 à 600 mg % dans l'urine.

3° Etude critique du test :

— Ce test n'explore qu'une des étapes du métabolisme du tryptophane, importante certes, puisqu'il s'agit d'une décarboxylation où la vitamine B6 intervient comme coenzyme. On ne sait si d'autres facteurs qui agiraient sur l'apoenzyme par exemple, ou sur d'autres étapes du métabolisme, ne pourraient éventuellement modifier les résultats du test (JEUNE).

— GLASER a signalé la possibilité d'une cause d'erreur, due à l'élimination de métabolites chromogènes du dl- et du l-tryptophane.

— Chez les sujets carencés en pyridoxine, l'acide xanthurénique est éliminé en quantités excessives et peut atteindre 300 à 500 mg par 24 heures. De nombreux travaux en témoignent qui, provoquant une carence expérimentale chez le rat (DALGLIESH, LEPKOVSKY) ou chez l'homme (GLAZER et MUELLER, GLAZER et FICHTER, MUELLER et VILTER), constatent une élimination anormalement élevée d'acide xanthurénique, élimination qui reste normale si on administre en même temps de la vitamine B6.

— BENHAMOU et AMOUCH considèrent comme significatif d'une avitaminose un taux d'élimination urinaire d'acide xanthurénique dépassant 20 mg dans les 12 heures qui suivent l'absorption d'une dose moyenne de 10 g de tryptophane. BIEHL et VILTER l'établissent à 30 mg.

4° Nous avons pratiqué le test de charge en tryptophane chez 10 sujets témoins présumés indemnes de toute carence vitaminique :

1) M. D (10-5-1961).	6) M. B. (17-5-1961).
2) Mlle G. . . (10-5-1961).	7) Mlle F. . . (17-5-1961).
3) M. R. . . . (15-5-1961).	8) M. L. . . . (17-5-1961).
4) M. J. . . . (10-5-1961).	9) M. B. . . . (24-5-1961).
5) Mlle R. . . (15-5-1961).	10) M. C. . . . (24-5-1961).

Dans ces 10 cas, le test a été négatif, c'est-à-dire que lorsque les urines du sujet étudié étaient mises en présence de sels de fer, elles ne donnaient pas la coloration verte caractéristique.

5° Nous avons par ce test recherché une carence biologique en vitamine B6 chez 14 de nos 24 malades qui ont présenté des accidents induits par la chimiothérapie anti-tuberculeuse. Nous n'avons observé que deux fois sur les 14 cas étudiés des résultats anormaux :

— Chez une malade, éthylique, qui présentait une grande psychose dépressive avec agitation anxieuse (obs. n° 20) l'élimination d'acide xanthurénique a été retrouvée une fois à 45 mg/24 heures. Un second test pratiqué en pleine psychose fut négatif.

— Chez un patient qui présentait un grand accès confusionnel avec délire mélancolique, l'élimination d'acide xanthurénique atteignit 50 mg/24 heures (obs. n° 24). Il faut remarquer que dans ce cas la posologie de l'I.N.H. était anormalement élevée (près de 15 mg/kg).

6° La recherche d'une carence en vitamine B6 a été également faite, de façon systématique, chez 23 malades de notre série, avant traitement et aux trentième, soixantième et quatre-vingt-dixième jours de traitement par l'association I.N.H./1314 ; nous n'avons jamais retrouvé d'élimination anormale d'acide xanthurénique dans les urines.

Ainsi, il n'apparaît pas que le traitement par l'association médicamenteuse Isoniazide-Ethionamide détermine une carence en vitamine B6, même purement biologique.

Il n'apparaît pas non plus que les accidents que nous avons observés puissent être en rapport avec une carence en vitamine B6 ; en effet, sur 14 malades où cette recherche put être pratiquée, elle n'a été retrouvée que deux fois, une fois de façon inconstante, et une autre fois chez un patient recevant des doses particulièrement élevées d'I.N.H.

II. - RECHERCHE D'UNE CARENCE EN VITAMINE « PP »

1) La nicotinamidémie peut être dosée chimiquement ou biologiquement

A) METHODES CHIMIQUES.

Les principales méthodes chimiques sont :

a) La méthode de VONGERICHTEN, fondée sur le fait que le 2-4-dinitrochlorobenzène peut se condenser avec la pyridine ou certains de ses dérivés en donnant des produits d'addition, lesquels, en présence des alcalis ou des amines primaires ou secondaires, conduisent à des matières colorantes rouge-violacées. Cette méthode est surtout utilisable pour des essais qualitatifs approximatifs plutôt que pour des dosages précis et spécifiques.

b) La méthode de KONIG utilise la réaction colorée de la pyridine avec le bromure de cyanogène et une amide aromatique primaire. Son principe en est le suivant :

Le bromure de cyanogène forme avec la pyridine un dérivé d'addition. Il y a ensuite substitution d'un ou deux noyaux aromatiques avec migration probable d'un atome d'hydrogène et ouverture du cycle pyridinique. Il se forme un dérivé de l'aldéhyde glutaconique dont la couleur varie du jaune au violet, que l'on peut doser par des procédés photométriques. Un grand nombre d'amines aromatiques peuvent être utilisées pour la réaction : la para-amino-acétophénone ou le para-amino-phényl-sulfamide semblent donner d'excellents résultats.

B) METHODES BIOLOGIQUES.

Les méthodes biologiques ont pour principe que la vitamine dosée est facteur de croissance pour le micro-organisme choisi, et la croissance, mesurée par turbidimétrie, est proportionnelle à la quantité de vitamine ajoutée au milieu de culture.

a) Le test Proteus, mis au point par LWOFF et QUERIDO, est fondé sur la constatation de FILDES que l'acide nicotinique est le seul facteur de croissance pour le Proteus, et qu'il existe une relation entre la concentration en facteur de croissance et le nombre de bactéries présentes. Les causes d'erreur apportées par la présence possible de substances à activité vitaminique PP autres que la nicotinamide et dosées par le Proteus sont très faibles.

b) La méthode de VILTER (R. W.), VILTER (S. P.) et SPIES utilise une culture de *B. influenzae* et *para-influenzae* privée de cozymase. C'est une méthode peu sensible.

c) La méthode que nous avons utilisée est celle de SNELL et WRIGHT, qui utilise comme micro-organisme *Lactobacillus arabinosus* ou *Lactobacillus plantarum* (souche 8014 ATCC), dont la technique est la suivante :

— Dans un premier temps et pour chaque dosage, il faut préparer une gamme-étalon. Cette gamme-étalon comporte une série de dix tubes : deux tubes « blancs » qui serviront de témoins et huit tubes contenant des doses croissantes d'amide nicotinique.

- une solution d'acide nicotinique à 50 mg pour 50 ml d'eau bidistillée est portée à l'autoclave pendant 15 à 20 minutes à 120° et est ainsi transformée en amide nicotinique ;
- cette solution est distribuée dans les huit tubes à doses croissantes, successivement : 0,3 ml, 0,5 ml, 0,8 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml, 3 ml et 4 ml d'amide nicotinique ;
- tous les tubes de la gamme-étalon sont complétés à 5 ml avec de l'eau bidistillée à pH 6,8.

— Traitement du sang à étudier :

- On prélève aseptiquement 5 ml de sang total qui est débriné sur billes de verre, puis introduit dans une fiole de Erlenmeyer de 100 ml.
- On ajoute dans la fiole 35 ml d'eau bidistillée et on refroidit le tout à -20° pendant deux heures ; le sang étant ainsi laqué, il est réchauffé rapidement au Bunsen pour reliquifier la masse, puis il est abandonné 30 minutes à la température du laboratoire.
- Le sang est ensuite déféqué : on ajoute 10 ml d'une solution à 5 % de sulfate d'alumine et on laisse en contact 30 minutes ; puis, on ajoute 1 g de carbonate de Ca et on laisse en contact 15 minutes.
- Le sang est hydrolysé avec un réfrigérant à reflux, afin de ne rien perdre du volume primitif, et on prélève 10 ml de l'hydrolysate que l'on met dans une fiole de Erlenmeyer de 50 ml.
- Le dosage peut alors être pratiqué. Cependant, il peut aussi à ce stade être différé : les 10 ml d'hydrolysate sont alors conservés au réfrigérateur en ajoutant 2 ml d'acide chlorhydrique N/5.

— Pour effectuer le dosage proprement dit :

- On porte l'Erlenmeyer, contenant l'hydrolysate à doser, à l'autoclave pendant 1 heure, à 120° .
- Puis on vérifie que l'hydrolysate est bien à pH 6,8 en utilisant comme indicateur coloré une solution à 0,04 % de bleu de bromothymol (dibromothymolsulfonephthaléine) en corrigeant si besoin avec de l'acide chlorhydrique n/5 ou de la soude à 40 %.
- L'hydrolysate ainsi ramené à pH 6,8 est réparti dans cinq tubes contenant respectivement 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml, 1 ml et 1 ml d'hydrolysate. On complète à 5 ml avec de l'eau bidistillée à pH 6,8.
- Tous les tubes sont rangés dans un portoir métallique (gamme-étalon et tubes contenant l'hydrolysate à doser), afin d'éviter les erreurs de numérotage toujours possibles...
- Le tout est porté à l'autoclave à 120° pendant 5 minutes, et après refroidissement, car *Lactobacillus plantarum* ne pousse bien qu'à 34° , on ensemence :

— L'ensemencement :

- Pour préparer la souche, il faut, l'avant-veille du dosage, repiquer profondément le *Lactobacillus* sur milieu sélectif DIFCO. Le lendemain, soit la veille du dosage, nous pratiquons un repiquage sur milieu liquide enrichi en vitamine PP. Tous les milieux de culture sont conservés en glacière, aussi bien l'inoculum que les milieux qui servent à entretenir la souche.
- Le repiquage en milieu liquide est mis à l'étude à 34° pendant 18 heures au minimum ; tout dépendant de la vitalité de la souche.
- La souche est ensuite lavée pour être prête à inoculer les tubes-réaction et les tubes-étalon. Pour ce faire, nous centrifugeons trois fois de suite à 3 000 tours/minute avec du sérum physiologique stérile à 9 pour 1 000 (15 ml chaque fois). Au dernier lavage, nous ajoutons 15 ml de sérum physiologique, en manipulant de façon stérile.
- Avec une pipette Pasteur, nous distribuons dans tous les tubes, à l'exception des deux premiers tubes de la gamme-étalon, deux gouttes de l'inoculum et nous mettons l'ensemble des tubes, qui n'ont pas quitté leur portoir, dans l'étuve à 34° pendant 16 à 18 heures.

— La lecture se fait au Beckmann, par turbidimétrie (écran rouge) : l'intensité du trouble produit par le développement de *Lactobacillus plantarum* est comparée à celui de la gamme-étalon et nous obtenons ainsi la concentration en amide nicotinique du sang du sujet étudié.

II) Valeur du dosage de la nicotinamidémie au cours des anicotinoses

Le retentissement de la carence en vitamine PP sur le taux sanguin de nicotinamide a fait l'objet de nombreuses études. Certains travaux, comme ceux de BALLIF et collaborateurs, avaient abouti à la conclusion que la nicotinamidémie de l'homme atteint de Pellagre était normale.

En fait, le taux de la nicotinamidémie au cours des avitaminoses PP se maintient dans les limites de la normale jusqu'à un stade avancé de la maladie, sans doute aux dépens de la nicotinamide hépatique. Toutefois, si une avitaminose PP ne se traduit pas toujours par une hypo-nicotinamidémie, on peut considérer qu'un

taux de nicotinamide abaissé dans le sang puisse être l'indice d'une carence en vitamine PP. Comme MARCHE l'écrivait dans sa thèse :

« L'étude de la nicotinamidémie est un bon test pour déceler les anicotinoses, étant entendu que nous qualifions ainsi la carence en facteur nicotinique et non les manifestations pellagreuses qu'on lui attribue ».

III) La nicotinamidémie des sujets normaux

Les valeurs indiquées par les divers auteurs, notamment anglosaxons, varient assez largement, de 3 à 8 mg par litre !...

Dans leurs premières publications, JUSTIN-BESANÇON et LWOFF avaient fixé entre 7 et 8 mg par litre la teneur moyenne du sang total en nicotinamide. Ces taux avaient déjà paru trop élevés à MARCHE qui, dans sa thèse, fixait les valeurs moyennes normales entre 6 et 7 mg par litre.

Nous avons pratiqué des dosages chez 10 sujets témoins présumés normaux :

1) M. D.	(10-5-1961)	0,525 mg %
2) Mlle G. ...	(10-5-1961)	0,495
3) M. R.	(15-5-1961)	0,620
4) M. J.	(10-5-1961)	0,610
5) Mlle R. ...	(15-5-1961)	0,480
6) M. Bec. ...	(17-5-1961)	0,620
7) Mlle F. ...	(17-5-1961)	0,490
8) M. L.	(17-5-1961)	0,580
9) M. Ber. ...	(24-5-1961)	0,500
10) M. C.	(24-5-1961)	0,750

Les taux présumés normaux sont compris entre 0,480 et 0,750 mg %, avec un taux moyen de 0,570. Nos chiffres rejoignent sensiblement ceux de MARCHE, légèrement supérieurs, mais obtenus par dosage chimique.

Si l'on tient compte des variations de la nicotinamidémie normale et des erreurs toujours possibles au cours des différentes étapes du dosage biologique, il faut exiger des taux égaux ou inférieurs à 0,400 mg % pour pouvoir parler de carence biologique en amide nicotinique.

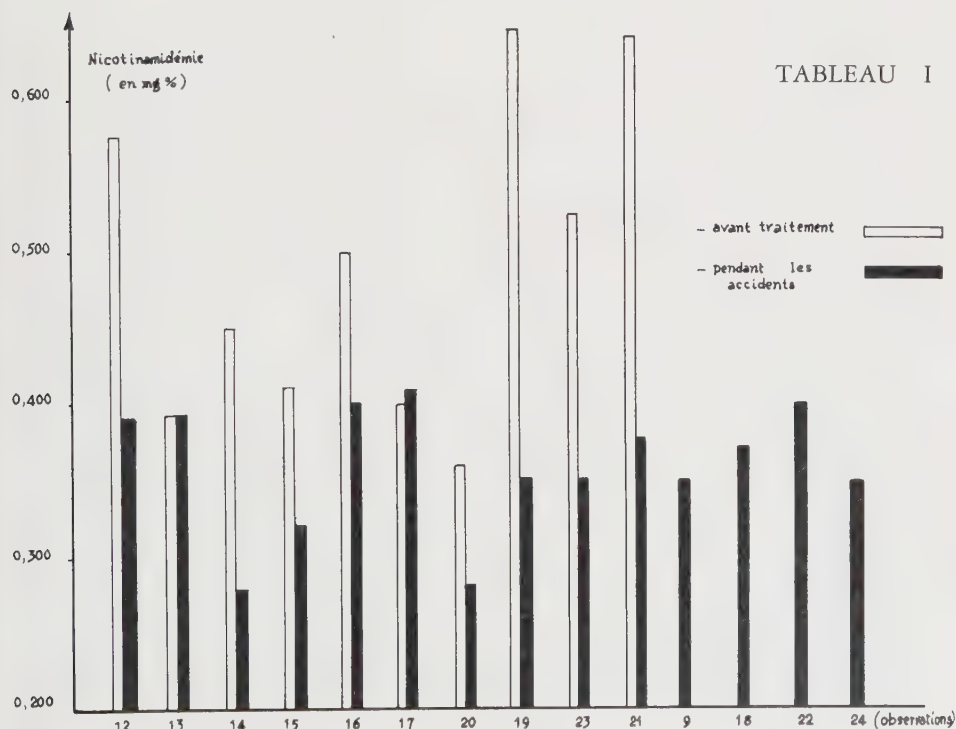
IV) Résultats des dosages de nicotinamidémie des malades qui ont présenté des accidents thérapeutiques

A) Le dosage a pu être pratiqué lors des accidents chez 14 malades sur 24. Sur ces 14 malades, 13 avaient au moment de leurs acci-

dents une nicotinamidémie égale ou inférieure à 0,400 mg %, et étaient donc carencés biologiquement en amide nicotinique. Un seul (obs. n° 17) avait un taux limite à 0,415 mg % ; l'origine médicamenteuse des troubles psychiques avait d'ailleurs été très discutée.

B) Dans 10 cas, nous avons pratiqué un dosage de la nicotinamidémie avant que le traitement par l'association Isoniazide-Ethionamide soit commencé :

- Sur 10 malades dosés, 7 avaient une nicotinamidémie normale.
- 3 malades avaient des taux inférieurs à la normale : 0,390 chez l'un (obs. n° 13), 0,400 chez l'autre (obs. n° 17), tous deux en mauvais état général à l'entrée dans le service. Chez la troisième, la nicotinamidémie était franchement pathologique à 0,360 : il s'agissait (obs. n° 20) d'une malade très dénutrie et d'une grande éthylique.
- Il nous a paru intéressant de comparer les taux avant traitement et lors des accidents. Nous les avons transcrits sur le *Tableau I* où la chute de la nicotinamidémie apparaît nettement.



C) Nous avons aussi contrôlé la nicotinamidémie chez 8 malades qui ont reçu de la vitamine PP à titre thérapeutique après avoir présenté des accidents. Nous avons dans ces 8 cas observé la remontée de la nicotinamidémie à des taux normaux (*Tableau II*).

TABLEAU II

Observations	Nicotinamidémie avant traitement par INH-1514	Nicotinamidémie lors des accidents	Nicotinamidémie en cours d'invitamination
F...Janine (Obs. 9)		0,350 mg %	
C...Andrée (Obs.12)	0,575 mg %	0,385 mg %	0,795 mg %
T...Claude (Obs.13)	0,390 mg %	0,390 mg %	
K...Nguyen (Obs.14)	0,450 mg %	0,275 mg %	0,680 mg %
A...Brahim (Obs.15)	0,415 mg %	0,320 mg %	0,720 mg %
Z...Mohamed (Obs.16)	0,495 mg %	0,400 mg %	0,700 mg %
B...Louis (Obs.17)	0,400 mg %	0,415 mg %	0,565 mg %
G...Hector (Obs.18)		0,370 mg %	
C...André (Obs.19)	0,640 mg %	0,350 mg %	0,500 mg %
L...Célestine (Obs.20)	0,360 mg %	0,280 mg %	0,650 mg %
P...Wladimir (Obs.21)	0,640 mg %	0,375 mg %	0,540 mg %
S...Pierre (Obs.22)		0,400 mg %	
C...Pierre (Obs.23)	0,520 mg %	0,350 mg %	
M...Domingo (Obs.24)		0,350 mg %	

**V) Le dosage de la nicotinamidémie
a été pratiqué de façon systématique**

autant que cela a été possible, compte tenu de l'instabilité de certains malades..., chez 21 malades de notre série, de 97 patients, recevant l'association thérapeutique Isoniazide-Ethionamide :

— Les dosages ont été pratiqués avant tout traitement, et aux trentième, soixantième et quatre-vingt-dixième jours du traitement.

TABLEAU III

Observations	Jour 0	30e jour	60e jour	90e jour
<u>B...Louis</u> (Obs.17)	0,400	0,415	0,420	0,545 (sous PP)
C...Pierre (15528)	0,555	0,400	0,440	0,510
<u>C...Andrée</u> (Obs.12)	0,575	0,550	0,385	0,795 (sous PP)
C...Mehoud (15492)	0,495	0,410	0,375	0,295
G...Henri (15700)	0,595	0,600	0,535	0,340
G...André (18671)	0,480	0,520		
G...Marcel (18067)	0,500	0,475	0,455	0,400
H...Laurent (16641)	0,460	0,555	0,390	
<u>A...Brahim</u> (Obs.15)	0,415	0,350	0,320	0,370
J...Ernest (16617)	0,365	0,565	0,325	0,455
L...Gabriel (18166)	0,500	0,400	0,400	
M...Bekrouche (15701)	0,650	0,350	0,400	0,570
N...Amar (15579)	0,495	0,405	0,400	0,425
<u>K...Nguyen</u> (Obs.14)		0,445	0,380	0,775
P...René (18089)	0,540	0,435	0,400	0,400
R...Joseph (15985)	0,535	0,435	0,465	0,385
R...David (9067)	0,400	0,455	0,365	0,510
R...Bachaga (15673)	0,550	0,400	0,365	0,410
<u>Z...Mohamed</u> (Obs.16)	0,495	0,480	0,400	0,585 (sous PP)
<u>O...André</u> (Obs.19)	0,640	0,635	0,500	0,400
<u>T...Claude</u> (Obs.13)	0,390	0,420	0,390	

— Les résultats de ces dosages figurent sur le *Tableau III* ; les taux moyens de la nicotinamidémie sont :

— Au jour 0	= 0,500 mg %
— 30 ^e jour	= 0,460
— 60 ^e jour	= 0,405
— 90 ^e jour	= 0,410

— Il apparaît donc que la chimiothérapie par l'association Isoniazide-Ethionamide entraîne un abaissement progressif du taux sanguin d'amide nicotinique.

— Nous retrouvons dans ce tableau les taux des malades ayant présenté des accidents (les noms de ces malades sont soulignés).

— Nous n'avons évidemment pas inclus dans nos calculs du taux moyen de vitamine PP au quatre-vingt-dixième jour, les dosages pratiqués alors que le malade recevait de l'amide nicotinique à titre thérapeutique.

Ainsi les renseignements fournis par les dosages d'amide nicotinique dans le sang permettent deux conclusions :

— La chimiothérapie a entraîné une diminution du taux de la nicotinamidémie.

— La nicotinamidémie des patients qui présentèrent des accidents thérapeutiques est abaissée de façon pathologique.

III. - RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS AVEC L'AMIDE NICOTINIQUE

(*Tableau IV*)

Dans tous les cas, l'amide nicotinique a été utilisée à fortes doses (0,50 à 1 g) et par voie parentérale dès que les premières manifestations d'accidents graves étaient observées (et si possible un dosage de nicotinamidémie était pratiqué avant).

Il faut souligner que dans 7 observations (obs. n^{os} 1, 3, 5, 6, 7, 10 et 11), l'hypothèse que les troubles observés pouvaient relever d'une maladie métabolique par carence en facteurs vitaminiques du groupe B, n'avait pas encore été soulevée. Aussi l'amide nicotinique ne fut-elle pas utilisée et les traitements employés furent les neuroleptiques de la série sédatrice : chlorpromazine (Largactil), lévopromazine (Nozinan), méprobamate (Equanil), iproniazide (Marsilid) et imipramine (Tofranil).

TABLEAU IV

Résultats du traitement par la vitamine PP

Type des accidents	Cas observés	Cas traités	Bons résultats	Résultats médiocres ou transitoires	Résultats nuls
Etats dépressifs	3	3	3		
Psychoses sévères	12	7	3	2	2
Acroparesthésies	6	5	2	1	2
Phénomènes pseudo-rhumatismaux	5	3	2	1	
Acné	2	2	2		
Stomatite, glossite	4	3	3		
Erythème pellagreu	3	3	3		
Parotidite	2	1	1		
Troubles digestifs	14	9	6	1	2
Gynécomastie	3	3		2	

I) Action de l'amide nicotinique sur les troubles psychiques

A) Dans trois observations où existait une note anxieuse avec tendance dépressive (obs. n^{os} 2, 9 et 12), la vitamine PP eut une action rapide et nette.

B) Dans douze observations, existaient des troubles psychiques sévères. La vitamine PP fut utilisée dans 7 cas :

- 3 fois, les résultats furent satisfaisants (obs. n^{os} 2, 4 et 24) ;
- 2 fois, ils furent transitoires : après amélioration d'un état dépressif, les patients versèrent, malgré la nicotinamide, dans un tableau de mélancolie délirante (obs. n^{os} 19 et 20) ;
- 1 fois, la vitamine PP n'a donné aucun résultat sur les troubles psychiques. Il s'agissait (obs. n^o 17) de fugues

nocturnes et l'origine médicamenteuse paraissait discutable étant donné l'état névrotique constitutionnel de ce patient.

- 1 fois enfin, la vitaminothérapie PP et B6 avait été instituée d'emblée en association avec l'isoniazide et le 1314. Elle n'eut aucun effet préventif puisque se développa un tableau associant mélancolie délirante, agitation anxieuse avec note hypomaniaque (obs. n° 22).

II) Action de l'amide nicotinique sur les troubles névritiques

A) Chez les 6 malades qui présentèrent des phénomènes subjectifs (fourmillements, engourdissements, paresthésies des extrémités), la vitamine PP fut utilisée 5 fois :

- 2 fois (obs. n°s 12 et 16), les résultats furent bons ;
- 1 fois, ils furent médiocres (obs. n° 20) ;
- 2 fois, ils furent nuls (obs. n°s 9 et 22).

B) Chez les 5 malades qui présentèrent des troubles plus sévères d'allure pseudo-rhumatismale, la vitamine PP fut utilisée 3 fois :

- 2 fois, les résultats furent bons, voire spectaculaires (obs. n°s 4 et 18) ;
- 1 fois, ils furent incomplets (obs. n° 14).

III) Action de l'amide nicotinique sur les lésions cutané-muqueuses

A) Dans les cas d'éruption acnéiforme (obs. n°s 9 et 17), les résultats furent bons.

B) Dans les 4 cas de stomatite avec glossite, la vitamine PP fut utilisée 3 fois (obs. n°s 8, 9 et 19), toujours avec de bons résultats.

C) Chez 3 patients, qui présentèrent un érythème pellagreux (obs. n°s 15, 20 et 21), la vitamine PP, dans ces trois cas, entraîna la disparition rapide de l'éruption.

D) Sur les 2 cas de parotidite, la vitamine PP fut utilisée une fois (obs. n° 8) avec de bons résultats.

IV) Action de l'amide nicotinique sur les troubles digestifs

Elle peut être valablement jugée dans 9 observations :

A) Dans 6 cas (obs. n^{os} 2, 4, 12, 18, 19 et 24), elle entraîna une reprise de l'appétit et une amélioration de cette sensation de distension douloureuse de l'abdomen.

B) Dans 1 cas, son action fut incomplète (obs. n^o 8). Seule l'anorexie parut régresser.

C) Dans 2 cas (obs. n^{os} 9 et 20), l'action de la vitamine PP sur les troubles digestifs fut nulle.

V) Action de l'amide nicotinique sur la gynécomastie

Nous avons observé trois fois une gynécomastie. Sur ces 3 cas, la vitamine PP a été utilisée 2 fois : les résultats ont été médiocres (obs. n^{os} 15 et 16).

Ainsi, les résultats thérapeutiques obtenus avec la vitamine PP sur les manifestations psychiques, cutanéomuqueuses et digestives constituent un argument supplémentaire pour mettre les accidents thérapeutiques engendrés par l'association isoniazide-éthionamide sur le compte d'une maladie métabolique très voisine de la Pellagre.

CHAPITRE III

Les résultats thérapeutiques obtenus avec la vitamine nicotinique d'une part, les renseignements fournis par les dosages d'amide nicotinique dans le sang d'autre part, nous ont paru des arguments solides, confrontés avec les données cliniques, pour rapprocher les troubles observés de cette maladie métabolique complexe qu'est la Pellagre.

Il convenait dès lors d'expliquer cette pathologie seconde. C'est le but de ce troisième chapitre, où nous tenterons d'éclairer le rôle majeur de la chimiothérapie antituberculeuse dans la survenue de cette série d'accidents de type pellagreux.

I. - COMMENT DEVIENT-ON PELLAGREUX

Les pellagreux qu'observe le médecin ne sont pas des sujets soumis expérimentalement à la seule carence en vitamine PP, mais des malades chez qui une alimentation insuffisante a créé une pluri-avitaminose, portant essentiellement sur les vitamines du groupe « B », l'alimentation étant par ailleurs déficiente en protides, phosphore, calcium, etc...

Si le pellagreux est ordinairement un multicarencé, c'est cependant la carence en amide nicotinique qui est la cause des signes majeurs de la pellagre, comme en témoignent les heureux effets de la thérapeutique nicotinique. On peut aussi concevoir que la pellagre puisse se développer malgré une alimentation suffisamment riche en amide nicotinique, si celle-ci est empêchée de remplir son rôle physiologique.

On peut donc devenir pellagreux de deux façons, soit par carence alimentaire en vitamine PP, soit par trouble du métabolisme de l'amide nicotinique.

I) L'avitaminose PP par carence alimentaire

La vitamine PP est particulièrement abondante et assimilable dans la viande, la triperie et le poisson. Par contre, certaines céréales comme le maïs et le seigle en sont presque dépourvues et le peu de vitamine qu'ils contiennent n'est assimilable pour l'homme qu'en une faible proportion.

A) La Pellagre s'observe de façon endémique :

— D'une part, dans les pays grands consommateurs de maïs : le maïs est très pauvre en vitamine PP et sa vitamine est peu assimilable pour l'homme. Mais, à côté de ce fait capital, il faut noter que le régime des pays mangeurs de maïs est en même temps un régime pauvre en viande.

— Elle s'observe, d'autre part, dans tous les pays où le régime est globalement restreint et où la viande constitue une rareté alimentaire. De tous temps, la pellagre a été considérée comme « une maladie de misère ».

B) La pellagre s'observe de façon épidémique lorsque ces mêmes causes agissent sur une population d'une façon transitoire ou localisée, et non plus permanente ou généralisée (restrictions des temps de guerre, des camps de prisonniers, des prisons et asiles).

C) Enfin, la pellagre peut s'observer de façon sporadique :

— Dans beaucoup de cas, il s'agit d'une alimentation défectueuse liée à la misère.

— D'autre fois, il s'agit de mauvaises habitudes alimentaires. Ce sont des adultes qui, par goût personnel ou pour limiter leurs efforts culinaires, bornent leur alimentation à certaines céréales, au lard, aux légumes.

— Enfin, la carence nicotinique peut résulter d'un régime sans viande ordonné par un médecin pour une colite, un ulcère de l'estomac, des troubles dyspeptiques, etc. Le rôle pellagrogène de ces régimes médicaux a été bien mis en évidence par Ch. RICHET.

II) L'avitaminose nicotinique par carence conditionnée

A) LE RÔLE DE L'ALCOOLISME CHRONIQUE :

Les plus anciennes observations consignent l'existence d'un alcoolisme chronique chez certains pellagres. On retrouve l'alcoolisme

aussi bien dans la pellagre des villes que dans celle des campagnes. L'alcool peut provoquer :

- d'une part, une avitaminose d'apport, parce que l'anorexie des alcooliques les conduit à suivre un régime carencé en vitamine du groupe B ;
- d'autre part, une carence d'absorption par suite des lésions du tractus digestif provoquées par les ingestions répétées d'alcool.

L'existence d'une intoxication éthylique chronique a été recherchée systématiquement chez nos malades. *Sur les vingt-quatre patients qui présentèrent des accidents, six d'entre eux étaient de grands éthyliques* (obs. n^{os} 3, 8, 11, 19, 20 et 22). Il faut cependant reconnaître que cette proportion de 25 % est très proche du pourcentage d'éthyliques chroniques habituellement rencontrés dans les salles de nos hôpitaux...

B) LE DEFAUT D'ABSORPTION DIGESTIVE :

C'est une grande cause de carence en vitamines du groupe B.

a) Les affections du tube digestif sont une grande cause de pellagre :

- diarrhée chronique,
- insuffisance de dégradation enzymatique des aliments par les ferments digestifs au cours des pancréatites ;
- troubles de la flore bactérienne entraînant un défaut de synthèse intestinale des vitamines du groupe B (or, l'éthionamide paraît exercer une action inhibitrice sur certains saprophytes) ;
- gastrectomie ;
- fistules biliaires.

b) Mais c'est la pellagre elle-même qui peut entraver l'absorption de la nicotinamide. L'existence chez les pellagreux d'une inflammation et d'un œdème considérable de tout le tube digestif, d'une diarrhée parfois intense, sont autant de facteurs d'inabsorption de la vitamine PP. Ainsi la carence provoque des troubles digestifs et, à la faveur de ces troubles, l'avitaminose ne peut qu'augmenter : il existe un véritable « cercle vicieux » de la pellagre.

C) L'AVITAMINOSE NICOTINIQUE PAR AUGMENTATION DES BESOINS PHYSIOLOGIQUES :

- Elle s'observe au cours de la grossesse et de la croissance.
- Elle s'observe aussi dans un nombre varié d'états pathologiques, parmi lesquels la tuberculose. FARBER et MILLER, dans une

Observations	Caractères de la tuberculose	Atteinte de l'état général (poids/taille)	Intoxication éthylique	Nicotinémie (en mg %)	Test au tryptophane (élimination d'acide xanthurénique) (en mg/24)
Mr. R... (19472) 40 ans	Bilatérale très étendue	+++ (51 / 1,73)	+	0,370	70,5
Mr. L... (19416) 28 ans	Bilatérale très étendue	+++ (44 / 1,61)	+++	0,320	41
Mr. C... (13548) 53 ans	Unilatérale étendue	+++ (59 / 1,71)	+++	0,380	Négatif
Mr. Z... (18991) 31 ans (Noir Congolais)	Moyennement étendue	Bon état général	0	0,380	Négatif
Mr. B... (37 ans (Nord-Africain)	Moyennement étendue	Bon état général	0	0,340	65
Mr. N... (4065) 34 ans	Unilatérale étendue	+++ (52 / 1,68)	+++	0,380	Négatif
Mr. J... (19183) 52 ans	Bilatérale étendue	++ (60 / 1,66)	+++	0,340	Négatif
Mr. N... (18947)	Unilatérale étendue	+++ Carcinome associé	0	0,300	53
Mr. L... (19560) 56 ans	Bilatérale étendue	+++ (49 / 1,60)	+	0,300	Négatif
Mr. A... (18948) 39 ans. N.-Afr.	Bilatérale moyennement étendue	++ (55 / 1,72)	0	0,340	Négatif
Mme B... (1021) 56 ans	Bilatérale étendue	+++ (44 / 1,57)	+++	0,360	Négatif

TABLEAU V

Carences biologiques en nicotine, retrouvées chez 11 tuberculeux avant traitement.

étude portant sur 400 tuberculeux, ont observé 100 malades, soit 25 % des cas, qui présentèrent des manifestations de carence en vitamine du groupe B. Ils constatèrent que plus sévère était l'infection tuberculeuse, plus fréquente et plus importante était la dénutrition.

— Ainsi, avant tout traitement, nous avons observé chez onze patients atteints de tuberculose pulmonaire des taux pathologiques de nicotinamidémie, témoignant d'une carence biologique en vitamine PP. Chez ces patients, nous avons relevé l'importance de l'infection tuberculeuse, le degré d'atteinte de l'état général, l'existence d'une intoxication alcoolique chronique éventuelle. Nous avons pratiqué chez eux le test de charge en tryptophane pour rechercher une possible carence biologique en vitamine B6, associée à la carence en vitamine PP. Nous avons constaté (Tableau V) :

a) 8 malades avaient une tuberculose pulmonaire étendue et 3 une tuberculose moyennement étendue. Nous n'avons pas relevé de tuberculose minime dans cette série.

b) 7 malades présentaient une importante atteinte de l'état général, en particulier un amaigrissement récent, avec chute du rapport poids/taille. Chez 2 malades, l'atteinte de l'état général était moins marquée, mais dans un cas il s'agissait d'un éthylique invétéré et dans l'autre cas d'un Nord-Africain récemment transplanté, chez qui la sous-alimentation existe à l'état plus ou moins latent. Nous n'avons pas retrouvé d'atteinte récente de l'état général chez deux malades, l'un Nord-Africain, l'autre noir originaire du Congo, ethnies dont l'équilibre alimentaire est toujours précaire.

c) Une intoxication alcoolique existait plus ou moins marquée chez 7 malades. Il faut remarquer que les 4 malades apparemment non-alcooliques étaient d'une part les 3 patients « extra-métropolitains », Nord-Africains ou Congolais, et d'autre part un homme de 82 ans qui présentait un carcinome laryngé associé à la tuberculose.

d) Enfin, 4 fois, l'épreuve de charge en tryptophane a révélé l'existence d'une carence biologique en vitamine B6, associée à la carence en vitamine PP.

Il apparaît donc :

1° Qu'avant toute chimiothérapie, on peut observer des carences du moins biologiques en vitamine PP.

2° Que tous ces malades présentent une infection tuberculeuse importante.

3° Qu'il existe chez la plupart d'entre eux des facteurs de déséquilibre alimentaire, intoxication alcoolique, sous-alimentation, affection cachectisante.

4° Que ces patients sont souvent des multicarencés notamment en vitamine B6.

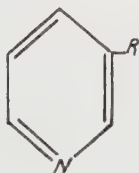
II. - LES INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

Elles paraissent cependant exercer un rôle primordial dans le déterminisme des accidents en se substituant aux métabolites normaux selon le principe de la compétition.

Il est bien connu que la modification de la structure moléculaire d'un métabolite, même si elle ne porte que sur un détail, peut entraîner la perte d'une partie ou même de toute l'activité biologique de cette substance. Dans certains cas, cette nouvelle substance est douée de propriétés antagonistes, d'où le terme d' « anti-métabolite ». Il y a cinquante ans environ que les chimistes découvrirent que l'action d'un enzyme est souvent susceptible d'être inhibée par des corps dont la structure moléculaire ressemble à celle du substrat.

Des études dynamiques ont montré que ces effets étaient le résultat d'une combinaison entre le corps dont la structure originale avait été modifiée et l'enzyme, combinaison qui forme un composé plus stable, bloquant ainsi le fonctionnement normal de l'enzyme. Dans certains cas, cette combinaison peut être irréversible, réalisant un blocage complet, véritable « empoisonnement » de l'enzyme. Dans d'autres cas, le corps chimique non modifié, lorsqu'il est administré en excès, peut déplacer la substance dénaturée de l'enzyme auquel elle est liée. On dit alors qu'il y a inhibition compétitive.

Les anti-vitamines sont des anti-métabolites dont l'action antagoniste s'exerce sur les vitamines et, par là, se comportent souvent en inhibiteurs de processus vitaux. La première observation d'action



$R = \text{CO}_2\text{H} = \text{acide nicotinique}$

$R = \text{COCH}_3 = 3\text{-acétyl-}$
 -pyridine

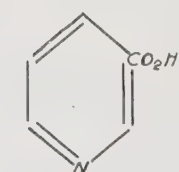
$R = \text{SO}_3\text{H} = \text{acide pyridine-3-}$
 -sulfonique

anti-vitaminique fut celle de WOOLLEY, STRANG, MADDEN et ELVEHJEM, en 1938 : administrant à des chiens présentant une carence nicotinique, deux composés dont la structure était proche de celle de l'acide nicotinique (l'acide pyridine-3-sulfonique et la 3-acétyl-pyridine) afin de voir si ces corps avaient quelques propriétés vitaminiques, ils eurent la surprise de constater une aggravation des signes de carence nicotinique.

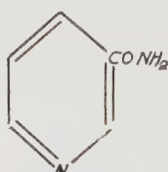
A partir de ces observations, FILDES suggéra même en 1940 d'utiliser d'un point de vue pratique les corps chimiques obtenus en modifiant la structure des vitamines ou d'autres métabolites, juste ce qu'il fallait pour obtenir l'action antagoniste.

A partir de ces données et notamment en se fondant sur les connaissances acquises concernant les antagonistes de la nicotinamide et de la pyridoxine, on peut penser que les dérivés pyridiniques administrés aux malades pour inhiber le développement des bacilles tuberculeux se comportent dans l'organisme comme des « antivitaminés ».

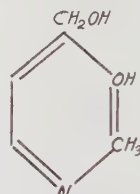
a) Les structures chimiques des drogues antituberculeuses sont très voisines de celles des agents vitaminiques B6 et PP.



Acide nicotinique

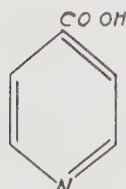


Amide de l'acide
nicotinique
(vitamine PP)

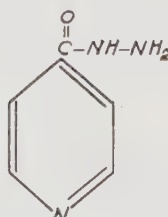


Pyridoxine
(vitamine B6)

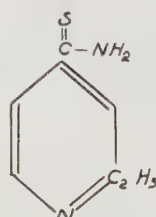
Aussi peut-on parfaitement admettre l'existence d'un phénomène de compétition entre les tuberculostatiques utilisés et les vitamines, en particulier la vitamine PP.



Acide isonicotinique



Hydrazide de
l'acide isonicotinique
(Isoniazide)



Thionamide de
l'acide alpha-éthyl-
isonicotinique
(Ethionamide)

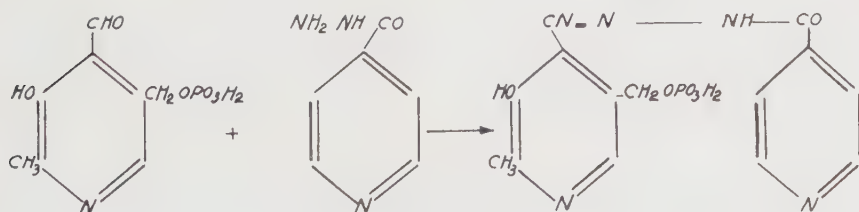
b) Des arguments expérimentaux semblent démontrer que l'Isoniazide se comporte comme une antivitamine B₆ au même titre que la désoxyypyridoxine qui a permis de produire un état de carence parfaitement caractérisé chez l'homme :

— La production de métabolites anormaux à la suite d'une surcharge en L-tryptophane est comme nous l'avons vu un test très sensible de la carence en vitamine B₆. BIEHL et VILTER ont observé chez leurs patients traités par l'I.N.H. une élévation importante de l'élimination d'acide xanthurénique après surcharge en tryptophane, élévation cessant après administration de vitamine B₆.

— Cependant, HARDING-CHARCONNET n'a pas observé de déviations du métabolisme du tryptophane par addition d'I.N.H. au régime. Ce fait a été confirmé par ROSEN, qui n'observe chez les animaux traités par l'I.N.H. aucune augmentation de l'élimination d'acide xanthurénique.

— Nous-mêmes, nous n'avons au cours de nos épreuves de charge au tryptophane pratiquées de façon systématique qu'exceptionnellement observé une élimination supérieure à la normale et encore l'élimination restait-elle modeste !

— Il faut donc penser que l'I.N.H. ne se comporte pas exactement comme une antivitamine B₆ agissant par inhibition compétitive. On pense actuellement que l'action anti-B₆ de l'I.N.H. est due principalement à son groupement hydrazide et à la possibilité de former une isonicotinyl-hydrazone. La combinaison de l'I.N.H. avec le phosphate de pyridoxal conduit à la formation d'une pyridoxal-isonicotinyl-hydrazone selon la formule suivante :



— Le complexe ainsi formé étant inactif, les systèmes enzymatiques correspondant sont bloqués et la vitamine B₆ est éliminée en excès dans les urines. DAVIDSON a d'ailleurs pu vérifier cette hypothèse à une réaction particulière nécessitant le phosphate de pyridoxal : la décarboxylation de l'acide cystéine-sulfinique. Cette réaction est bloquée par la formation du complexe I.N.H.-Pyridoxal.

c) L'existence d'un mécanisme d'inhibition compétitive entre l'I.N.H. et la vitamine PP est possible :

Différents auteurs ont décrit des pellagres au cours de traitement par l'I.N.H.

— Mc CONNELL et CHEETAM, en 1952, chez un homme de 22 ans porteur d'une tuberculose péritonéale et traitée depuis trois semaines par l'I.N.H. à la dose de 8 mg/kg.

— HARRISON et FEIWEL, en 1953, chez une femme recevant de l'I.N.H. pour une sclérose en plaque.

— WOOD, en 1955, étudiant les accidents nerveux provoqués par l'I.N.H. chez des Bantous sous-alimentés et traités pour tuberculose pulmonaire, rapporte 13 cas de pellagre révélés par la chimiothérapie.

— ZABAD, en 1953, observe chez un tuberculeux pulmonaire traité par l'I.N.H. (6 mg/kg) une psychose caractérisée par de l'irritabilité, des hallucinations, un état confusionnel et des mouvements incoordonnés. Tous les troubles psychiques disparurent après quatre jours de traitement par la vitamine PP.

— PHILPOTT et PLAYER, en 1959, ont observé une pellagre aiguë chez une fillette de 9 ans traitée pour méningite tuberculeuse, 8 mois après le début du traitement par l'I.N.H.

Ces faits ont une grande importance : on sait que des liens étroits unissent la pyridoxine au métabolisme du tryptophane. En particulier, il semble que la synthèse endogène de l'amide nicotinique à partir du tryptophane ne puisse être menée à son terme en l'absence de pyridoxine. Cette voie métabolique est essentielle lorsque le métabolisme normal de la vitamine PP est perturbé, soit par carence d'apport, soit par suppression de la flore intestinale, soit par l'intervention d'une anti-vitamine. Il est donc tout à fait possible que l'action anti-pyridoxine de l'isoniazide conditionne pour une part l'anicotinose responsable des accidents observés chez nos malades.

Les travaux de ZATMAN et collaborateurs permettent d'évoquer un autre mécanisme par lequel l'I.N.H. pourrait provoquer une carence en vitamine PP. Ces auteurs ont en effet montré qu'il était possible, par transformation enzymatique, de provoquer une substitution par l'isoniazide du groupement nicotinamide de la disphosphopyridine-nucléotidase.

Or, l'Ethionamide se rapproche par sa structure chimique de la nicotinamide et de l'isoniazide, et il semble possible que ce corps soit susceptible par ce même mécanisme d'inhibition compétitive

d'entraîner une carence en nicotinamide. C'est là une hypothèse qui ouvre la voie à de nouvelles recherches.

La connaissance de tous ces faits nous a conduit à aborder l'étude du rôle capital de certains facteurs vitaminiques « B » dans le cours et le traitement de la maladie tuberculeuse.

CHAPITRE IV

Certains corps tiennent une place importante dans le métabolisme des micro-organismes. On ne peut aussi manquer d'être frappé par la similitude qui existe entre la structure chimique de certains inhibiteurs de croissance bactérienne et celle des facteurs de croissance de ces mêmes bactéries. Il paraissait donc important de connaître le contenu vitaminique des bactéries pathogènes, cette étude devant être le point de départ de la synthèse d'éventuels bastériostatiques.

C'est ainsi que, dès 1947, BIRD, par dosages microbiologiques, put mettre en évidence sur une culture de bacilles tuberculeux (H37Rv) la présence de facteurs vitaminiques du groupe B, avec un taux relativement élevé d'acide nicotinique.

C'est vers cette période que POPE et SMITH retrouvèrent dans le filtrat d'une culture de bacilles humains et bovins neuf constituants du complexe vitaminique B : les acides folique, nicotinique, para-amino-benzoïque et panthoténique, la biotine, l'inositol, la pyridoxine, la riboflavine et la thiamine. Ils montrèrent que la souche humaine produisait certains de ces corps en quantités plus importantes que la souche bovine, cette différence étant particulièrement nette pour l'acide nicotinique.

Ces résultats furent confirmés par KONNO qui, en 1953, étudiant la production d'acide nicotinique par divers types de mycobactéries, montra que le filtrat de culture de bacilles humains était beaucoup plus riche en acide nicotinique que celui des autres variétés de mycobactéries. Reprenant dans un récent travail l'étude du métabolisme de l'acide nicotinique chez les mycobactéries, KONNO et collaborateurs trouvent une très importante différence de la synthèse de l'acide nicotinique entre les bacilles humains et les autres mycobactéries, alors qu'il n'existait aucune différence entre des souches humaines isoniazide-sensibles et isoniazide-résistantes. Ils

en arrivent à la conclusion que la synthèse de l'acide nicotinique paraît être spécifique et peut servir de méthode de différenciation entre les bacilles tuberculeux humains et les autres types de mycobactéries.

Il apparaît donc que les vitamines du groupe « B » jouent un rôle majeur dans le métabolisme du bacille tuberculeux. Dès lors, on peut se poser la question de savoir si l'effet antibactérien des tuberculostatiques n'est pas lié à leur pouvoir vitaminique et si l'administration de vitamines ne va pas entraver l'action antituberculeuse de ces drogues.

I. - PYRIDOXINE ET TUBERCULOSE

Les premières études furent entreprises dès 1954 par BRUN et collaborateurs, et par UNGAR et collaborateurs ; elles montrèrent que l'activité bactériostatique de l'isoniazide, testée *in vitro* sur milieu de YOUMANS ou *in vivo* chez la souris ou le cobaye tuberculisés, n'est pas modifiée par l'administration de pyridoxine ou d'autres facteurs vitaminiques « B » comme la thiamine, la riboflavine ou la nicotinamide.

Si ces résultats furent ultérieurement confirmés par GRUNBERG et collaborateurs, par WASZ-HOCKERT et collaborateurs, il faut aussi signaler que BOONE et collaborateurs ont observé en milieu demi-synthétique que le pyridoxal pouvait annuler le pouvoir inhibiteur de l'isoniazide sur le bacille tuberculeux (souche H37 Rv), action qui ne put être obtenue, ni avec la pyridoxine, ni avec la pyridoxamine.

Mc CUNE et collaborateurs, *in vivo* cette fois, et en associant de très fortes doses de pyridoxine à des doses relativement importantes d'isoniazide, ont pu observer chez des souris tuberculisées une action antagoniste de la pyridoxine sur le pouvoir antituberculeux de l'isoniazide pendant les deux derniers mois d'une expérimentation de trois mois.

Ces résultats, pour contradictoires qu'ils soient avec l'ensemble des travaux consacrés à la question, restent exceptionnels, et l'introduction du dosage sérique de l'isoniazide libre à activité bactériostatique a permis à RIEMENSNIER et collaborateurs, à LÉVY et collaborateurs, de constater que ce taux n'était pas modifié par l'administration de pyridoxine.

Un travail très récent de A. MEYER et collaborateurs, pratiqué *in vitro* sur milieu liquide de DUBOS et sur milieu solide de LOWENSTEIN-JENSEN, et *in vivo* sur le cobaye tuberculisé, conclut à l'absence de tout antagonisme entre la pyridoxine et l'isoniazide. C'est aussi la conclusion à laquelle arrive SCHMIDT et collaborateurs : traitant 45 cobayes tuberculisés avec des doses variées, soit d'I.N.H. seul, soit de pyridoxine seule, soit d'une association I.N.H.-pyridoxine, ils constatent, après sacrifice des animaux et examens macro et microscopique des viscères, d'une part que la pyridoxine n'entrave pas l'activité tuberculostatique de l'isoniazide, d'autre part que la pyridoxine n'a, à elle seule, aucune influence sur la diffusion et l'évolution de la maladie tuberculeuse.

II. - AMIDE NICOTINIQUE ET TUBERCULOSE

La nicotinamide occupe une place privilégiée dans le métabolisme du bacille tuberculeux qui peut la synthétiser à partir de certains acides aminés comme l'asparagine, à la condition qu'il y ait une source d'azote dans le milieu de culture.

1) L'amide nicotinique possède-t-elle une activité tuberculostatique

En 1945, CHORINE constata que des cobayes infectés avec la souche humaine de bacilles de KOCH et traités par injections sous-cutanées de vitamine PP, à raison de 0,50 g par kilo de poids, présentaient un retard important dans l'évolution de la tuberculose. Les animaux traités par 1 g/kg présentaient un arrêt presque complet de l'évolution de la maladie. Il confirme ces résultats par une étude *in vitro* : à la dose de 30 mg par 100 ml de milieu, l'amide nicotinique arrête le développement du germe pendant les trois premières semaines. Les doses plus élevées, de l'ordre de 200 mg pour 100 ml de milieu, déterminent un arrêt définitif.

En 1948, Mc KENZIE et collaborateurs, testant systématiquement chez la souris l'activité antituberculeuse éventuelle d'un grand nombre d'agents chimiques, trouvèrent que l'acide nicotinique et son amide étaient réellement actifs.

En 1951, FUST et STUDER, expérimentant sur la souris, trouvèrent que la nicotinamide avait une activité tuberculostatique supérieure au P.A.S., au thiosemicarbazone et à la streptomycine.

En 1954, Mc DERMOTT et TOMPSETT établirent que cette activité était réelle *in vitro* sur la souche H37 Rv, mais un peu inférieure à celle de la pyrazinamide. De plus, par la numération des bacilles chez la souris infectée, cette activité s'est révélée comparable à celle de la streptomycine seule. Dans ce même travail, ils constatèrent que, pendant les premiers jours de l'infection expérimentale, la nicotinamide pouvait inverser l'action de l'isoniazide.

II) Existe-t-il un antagonisme entre la nicotinamide et les tuberculostatiques ?

En 1961, dans un important travail, JORDAHL et collaborateurs recherchèrent si l'association isoniazide-nicotinamide était aussi efficace en clinique que l'isoniazide seul. Ils traitèrent, pendant un minimum de trois mois, 33 sujets porteurs de tuberculose pulmonaire modérément ou très avancées, avec l'association quotidienne I.N.H. = 5 mg/kg et nicotinamide = 50 mg/kg. Au terme de trois mois de traitement, 11 améliorations radiologiques substantielles, et après six mois, la négativation bactériologique n'était observée que dans 9 cas sur 33 (soit 27 %), alors que le taux de 72 % est obtenu avec l'I.N.H. seul. De plus, les résultats cliniques étaient médiocres et sur le plan radiologique, au terme de 6 mois, les résultats se répartissaient ainsi, chez 15 malades, en 10 améliorations substantielles, 3 améliorations légères et 2 non-améliorations. Les auteurs écartèrent donc cette association.

On peut toutefois remarquer qu'il existe un déséquilibre certain entre les doses /kg/jour d'I.N.H. (5 mg) et de nicotinamide (50 mg). Etant donné que la nicotinamide est un facteur de croissance bactérienne, l'inondation de l'organisme par des doses considérables (3 g pour un homme de 60 kg) peut certainement inhiber l'action de l'I.N.H. On ne doit pas oublier que les systèmes enzymatiques des bactéries ont un pouvoir de fixation limité pour les métabolites, qui s'exerce de façon élective vis-à-vis des substances vitaminiques. Il est probable que les B.K. n'utilisent que la nicotinamide lorsque de telles conditions sont réalisées.

Aussi nous a-t-il paru nécessaire d'étudier l'action de l'association I.N.H.-PP dans différents rapports avant de porter une conclusion définitive.

III. - ETUDE EXPERIMENTALE

La présente étude expérimentale a eu pour but de rechercher l'action de la vitamine PP sur l'infection tuberculeuse et l'éventuelle interaction thérapeutique de l'I.N.H. et de la vitamine PP. Cette expérimentation a duré 13 semaines, soit 91 jours, et a nécessité 60 cobayes.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

1° RÉPARTITION DES ANIMAUX.

Les cobayes ont été répartis en 12 lots de 5 animaux.

A) Lots témoins :

LOT « Z »

5 animaux n'ayant pas été tuberculisés et ne recevant aucune substance thérapeutique formant des *témoins normaux de croissance*.

LOT « A »

5 animaux tuberculisés avec une souche H37Rv et servant de *témoins de tuberculisation*.

LOT « B »

5 animaux tuberculisés dans les mêmes conditions et traités d'emblée par 5 mg/kg/24 h d'I.N.H. servant de *témoins thérapeutiques de l'I.N.H.*

LOTS « C »

formés par 15 animaux tuberculisés et traités d'emblée par la vitamine PP à doses différentes et par conséquent répartis en trois lots de 5 animaux :

— lot « C1 » : 5 animaux traités par 10 mg/kg de vit. PP ;

— lot « C3 » : 5 animaux traités par 30 mg/kg de vit. PP ;

— lot « C5 » : 5 animaux traités par 50 mg/kg de vit. PP ;

tous ces animaux ont servi de *témoins de l'action éventuelle de la vitamine PP*.

B) Lots d'étude d'une éventuelle interaction : ils se divisent en 2 groupes de 3 lots chacun :

LOTS « D »

formés par 15 animaux tuberculisés et traités d'emblée par 5 mg/kg/24 h d'I.N.H. et recevant en association des doses différentes de vitamine PP :

— lot « D1 » : 5 animaux recevant INH + 10 mg/kg de vit. PP/24 h ;

— lot « D3 » : 5 animaux recevant INH + 30 mg/kg de vit. PP/24 h ;

— lot « D5 » : 5 animaux recevant INH + 50 mg/kg de vit. PP/24 h.

Ces trois lots ont pour but d'étudier l'interaction éventuelle de l'I.N.H. et de la vitamine PP associés d'emblée.

LOTS « E »

ont aussi pour but de vérifier l'interaction éventuelle de ces deux drogues, mais en dissociant l'action thérapeutique par retard dans l'administration de la vitamine PP. C'est-à-dire que les animaux ont d'abord reçu de l'I.N.H. seul à raison de 5 mg/kg/24 h, pendant un mois. Puis, à partir de cette date, ils ont reçu en association de la vitamine PP à des doses différentes.

— lot « E1 » : 5 animaux recevant INH + 10 mg/kg de vit. PP/24 h ;

— lot « E3 » : 5 animaux recevant INH + 30 mg/kg de vit. PP/24 h ;

— lot « E5 » : 5 animaux recevant INH + 50 mg/kg de vit. PP/24 h.

2° TUBERCULISATION DES ANIMAUX.

Elle a été pratiquée avec une souche H37 Rv de bonne virulence. Chaque animal a reçu dans le flanc gauche par voie intradermique 0,1 ml d'une culture de deuxième passage en milieu de DUBOS, âgée de 7 jours, et titrant 1 mg/ml de B.K. vivant poids humide. Soit donc 0,1 mg de B.K. par animal.

3° ADMINISTRATION DES PRODUITS.

L'I.N.H. comme la vitamine PP ont été administrés par injection sous-cutanée au niveau de la région scapulaire sous des volumes ne dépassant pas 1 ml, afin d'éviter d'éventuels troubles de résorption.

Le traitement a débuté dès le lendemain de la tuberculisation.

Les doses thérapeutiques individuelles ont été calculées chaque semaine par pesée séparée de chaque animal. De plus, ces doses ont été systématiquement ajustées en tenant compte d'un gain pondéral théorique hebdomadaire de 30 grammes. L'injection a été quotidienne, à l'exception du dimanche. C'est pourquoi, afin de maintenir constante la dose hebdomadaire et à peu près constante la concentration des substances, il a été administré le samedi et le lundi une demi-dose supplémentaire.

4° SURVEILLANCE DES ANIMAUX.

Elle a porté sur la courbe pondérale, suivie par des pesées hebdomadaires.

De même, l'allergie tuberculique a été régulièrement recherchée par intra-dermo-réaction à la tuberculine brute diluée au 1/20.

Enfin, il a été noté ou non l'apparition éventuelle de chancre.

5° MODE D'INTERPRÉTATION.

L'interprétation des différents aspects de cette expérimentation est donnée en tête de chaque paragraphe concernant les différents résultats.

RESULTATS

1° TESTS D'ALLERGIE TUBERCULINIQUE.

Ils ont été pratiqués les trentième, soixantième et quatre-vingt-dixième jours (si l'animal avait survécu) par une injection intradermique : 1/10 de ml de tuberculine brute diluée au 1/20.

Les cotations ont été les suivantes :

— Réaction nulle	0
— Réaction douteuse	+ (1)
— Papule érythémateuse ...	++ (2)
— Petite escarre	+++ (3)
— Grosse escarre	++++ (4)

Les résultats exprimés sont donnés par le chiffre moyen résultant de la sommation des résultats obtenus sur les animaux de chaque lot et divisé par le nombre d'animaux (*Tableau VI*).

TABLEAU VI
Surveillance de l'allergie tuberculinique

	30ème jour	60ème jour	90ème jour
Lot "Z"	0	0	0,8
Lot "A"	2	3,6	4
Lot "B"	1,7	2	2,5
Lot "C1"	2	3,6	4
Lot "C3"	2	3,4	4
Lot "C5"	2	4	3,7
Lot "D1"	1,2	2,6	3,4
Lot "D3"	2	2,2	2,5
Lot "D5"	2	3,2	4
Lot "E1"	2	2	2
Lot "E3"	1,4	2	2
Lot "E5"	1,4	2	2,5

La lecture de ce tableau permet de remarquer les faits suivants :

1° Il y a eu 1 animal du lot non tuberculisé (lot Z) qui a subi une contamination d'animalerie.

2° Les animaux traités par l'I.N.H. seul (lot B) présentent une allergie tuberculinique moins importante que le lot témoin de tuberculisatation (lot A).

3° Les animaux ayant reçu de la vitamine PP seule (lot C) ont une forte réponse allergique, comparable à celle des témoins de tuberculisatation.

4° Si l'association d'emblée I.N.H.-PP (lot D) ne manifeste pas de différence significative d'allergie avec les lots témoins, il semble bien que l'administration tardive de vitamine PP influe sur la positivité des tests tuberculiniques (lot E) avec diminution importante par rapport aux autres lots, comparable à ceux des animaux traités par l'I.N.H. seul.

2° COURBES PONDÉRALES.

Pour rendre les résultats plus évidents, les observations pondérales sont ici notées toutes les deux semaines, et, pour rendre les faits plus homogènes, ils sont estimés sur le poids moyen de tout un lot et exprimés en *grammes différentiels pour 100 grammes d'animal* considéré au début de l'expérimentation.

Les résultats sont exprimés dans le tableau VII et transcrits sur les courbes ci-jointes.

Que peut-on tirer de ces observations pondérales ?

1° Un fait est ici anormal : les animaux traités par l'I.N.H. seul (lot B) ont une croissance anormale par rapport à ce qui a été observé dans différents travaux antérieurs. Nous n'avons sur ce fait aucune explication à donner. Ces animaux ont reçu la même alimentation que les autres et les conditions expérimentales ont été les mêmes pour tous les lots.

2° En dehors de ce fait regrettable et gênant, les animaux ayant reçu de la vitamine PP associée à l'I.N.H. ont une excellente courbe de croissance, proportionnellement plus élevée pour les lots ayant reçu des doses plus fortes de cette vitamine ; ce qui est parfaitement explicable quand on connaît le rôle métabolique favorisant de cette substance.

3° Un fait semble cependant net, c'est que les lots « E » ayant reçu seulement au bout d'un mois de traitement par l'I.N.H. de la vitamine PP ont, à partir de ce moment, très nettement présenté

une augmentation de croissance par rapport aux lots « D », à doses équivalentes. On peut se demander si l'administration retardée de vitamine PP n'a pas favorisé l'état trophique des individus traités.

3° LÉSIONS AU POINT D'INOCULATION.

Elles se résument très simplement : tous les animaux ayant reçu, en association ou non, de l'I.N.H. n'ont présenté aucune trace de chancre. Les autres animaux ont tous fait un chancre sans différence appréciable de mensuration entre le lot « A » tuberculisé et les lots « C » n'ayant reçu que de la vitamine PP.

Il ne semble donc pas qu'il y ait d'influence de la vitamine PP sur l'apparition, l'intensité et l'évolution du chancre d'inoculation.

TABLEAU VII

Surveillance pondérale

Les résultats sont exprimés en grammes différentiels

Semaines Lots	5ème	5ème	7ème	9ème	11ème	13ème
Z	21	25	34	46	59	65
A	17	22	22	30	32	37
B	9	12	6	15	26	27
C1	9	11	16	17	28	29
C3	14	15	22	25	30	41
C5	19	26	28	28	26	32
D1	12	10	14	29	38	45
D3	19	22	21	27	26	40
D5	15	18	18	29	41	45
E1	14	19	15	14	29	33
E3	18	28	27	34	44	49
E5	18	27	23	40	50	52

FIGURE 5

Courbes pondérales des lots « C »

(en pointillé, courbes des lots témoins)

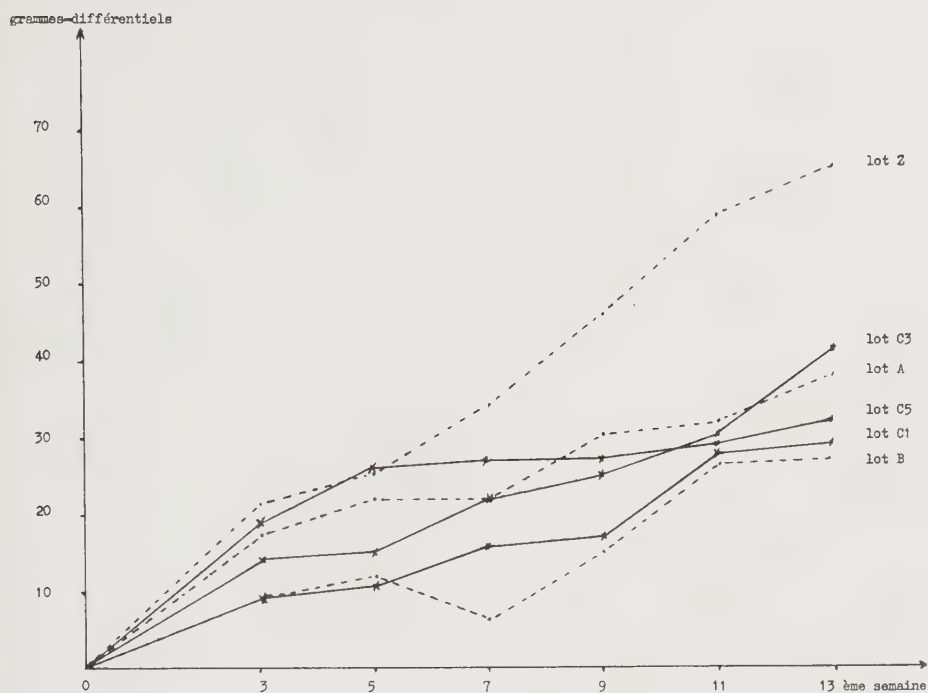
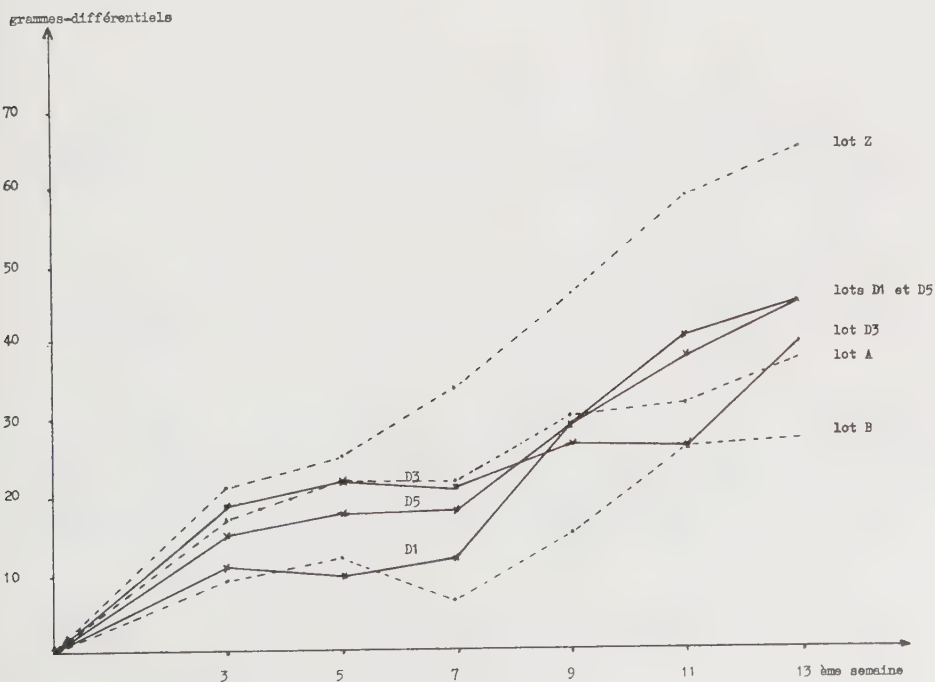


FIGURE 6

Courbes pondérales des lots « D »



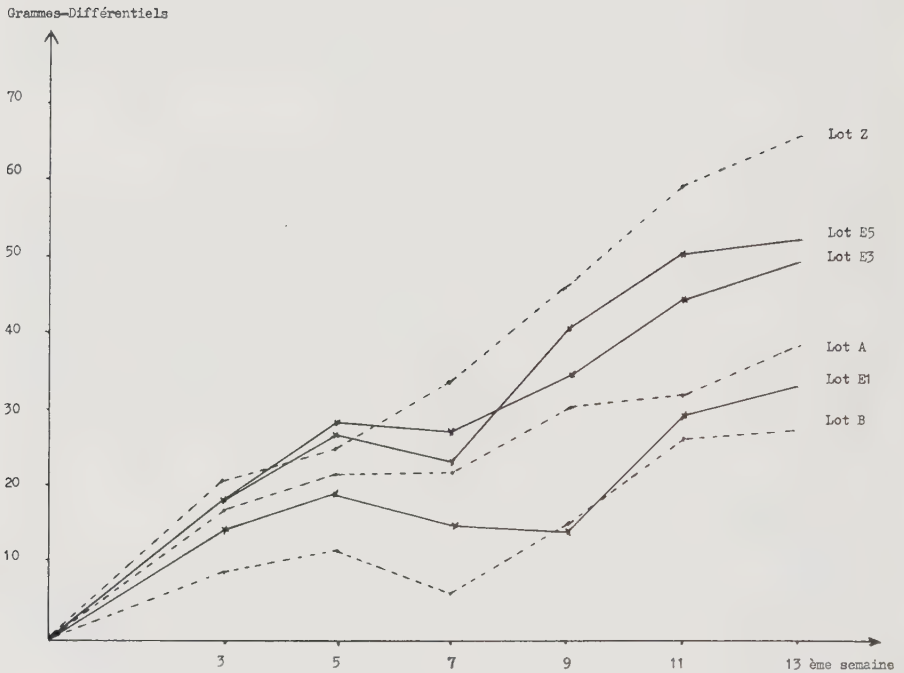


FIGURE 7
Courbes pondérales des lots « E »

4° INDEX DE TUBERCULISATION A L'AUTOPSIE.

Les animaux ont été sacrifiés après 13 semaines d'expérimentation et, à l'autopsie, nous avons chiffré les lésions suivant leur importance et leur étendue de la façon suivante :

a) Lésions ganglionnaires :

- Adénopathies superficielles unilatérales selon leur importance 0 à 2
- Adénopathies superficielle bilatérales 3
- Adénopathies superficielles et profondes 4

b) Lésions hépato-spléniques (pour chaque organe) :

- Aspect normal 0
- Légère hypertrophie avec surface irrégulière 1
- Aspects précédents avec B.K. 2
- Nombreux nodules avec B. K. 3 ou 4

c) *Lésions pulmonaires :*

— Aspect normal	0
— Aspect normal avec B.K.	1
— Rares nodules avec B.K.	2
— Nombreux nodules avec B.K.	3
— Caséification massive avec B.K.	4

Les résultats obtenus sont consignés sur le tableau VIII. Devant ces chiffres, une seule conclusion s'impose : *la vitamine PP seule aggrave la tuberculose expérimentale.*

5° INDEX DE TUBERCULISATION APPRÉCIÉ PAR LA NUMÉRATION BACILLAIRE A L'EXAMEN DIRECT.

Cet indice est donné par l'examen direct de frottis de la rate, du foie, des poumons et d'un ganglion profond (dans la majorité des cas, il s'agit du ganglion mésentérique). L'indice est appréciée par la numération des bacilles alcoolo-résistants rencontrés sur 400 champs et le chiffre donné (exprimé sur le *Tableau IX*) est le chiffre moyen par lot.

Là encore, on constate que les lots ayant reçu de la vitamine PP seule (lots « C ») voient leur index de tuberculisation considérablement augmenté par rapport au lot témoin de tuberculisation (lots « A »), alors que les lots qui ont reçu de l'I.N.H. seul ou associé à la vitamine PP sont pratiquement négatifs à l'examen direct des frottis.

6° INDEX DE TUBERCULISATION APPRÉCIÉ PAR LES RÉSULTATS DES CULTURES.

Chaque ganglion profond (ou, à de rares exceptions, un ganglion axillaire ou inguinal) a été traité et mis en culture. Il en a été de même pour les rates qui, pour un poids à peu près égal à 1 gramme et sous un volume de traitement de 2 ml, ont étéensemencées, à l'inoculum de volume constant, sur une surface d'ensemencement constante avec des dilutions d'inoculum allant du produit pur au produit dilué à 10^{-5} . Ceci a été pratiqué afin de permettre une numération des colonies, donnant ainsi un autre indice cultural de tuberculisation.

Les résultats obtenus sont consignés sur le *Tableau X*, où le nombre de colonies est calculé en fonction des dilutions et suivant une numération moyenne par lot. Nous obtenons des résultats dont la signification est comparable ; aggravation de la tuberculose expérimentale des animaux traités par la vitamine PP.

TABLEAU VIII
Index de tuberculisation à l'autopsie
(Chiffres moyens par lot)

Organes Lots	Ganglions	Rate	Foie	Poumons
A	4	3	0,6	0
B	1,7	0,25	0	0
C1	4	3,8	1,2	0,8
C3	4	3,8	3	2
C5	4	2,6	1,6	0,8
D1	1,2	0,2	0	0
D3	3,6	0,4	0	0
D5	3,4	0,6	0	0
E1	2,6	0,6	0	0
E3	2,6	0,6	0	0
E5	2,4	0	0	0

TABLEAU IX
Index de tuberculisation par numération des bacilles
(Chiffres moyens pour 400 champs)

Organes Lots	Rate	Foie	Poumons	Ganglion profond
A	2,5	0	0	102
B	0	0	0	0
C1	457	7	0,5	20
C3	2 320	4	1 040	161
C5	91	0,2	160	640
D1	0	0	0	0
D3	0	0	0	0,4
D5	0,1	0	0	0
E1	0,2	0	0	0
E3	0	0	0	0,4
E5	0	0	0	0

TABLEAU X

Index de tuberculisation apprécié par cultures
(Chiffres moyens par lot en inoculum constant des colonies)

Organes Lots	Rate	Ganglion
A	300	110
B	0	2,7
C1	1 246	384
C3	1 718	1 188
C5	690	78
D1	0	72
D3	0,1	0,3
D5	0,1	4
E1	9	0
E3	0	15
E5	0	0

7° DEUX POINTS RESSORTENT DE CETTE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE :

- d'une part, nous n'avons pas constaté d'antagonisme entre l'isoniazide et la vitamine PP : l'association d'emblée ou après un mois de traitement n'a pas modifié l'action tuberculostatique de l'I.N.H. ;
- d'autre part, et contrairement à ce qui a été rapporté dans des travaux antérieurs, nous n'avons pas retrouvé une action tuberculostatique de la vitamine PP. Nous avons, au contraire, observé une aggravation de la tuberculose expérimentale chez les animaux traités par la nicotinamide seule.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

M. B... Hocène (13 217), manœuvre algérien de 30 ans, est hospitalisé le 17 mars 1960 pour une tuberculose nodulaire du lobe supérieur gauche, découverte par un examen radiologique systématique. L'état général est satisfaisant (poids : 60,700 kg).

Du 24 mars au 2 mai, il reçoit un traitement associant streptomycine (1 g), P.A.S. et I.N.H. (750 mg). A partir du 3 mai, la streptomycine est remplacée par l'éthionamide (750 mg).

Après six semaines de traitement, le malade est asthénique, manque d'appétit et a maigri de 2 kg. Le 21 juin, la température s'élève au-dessus de 38° et on constate une hypertrophie bilatérale des glandes sous-maxillaires qui sont tuméfiées, chaudes et douloureuses ; il s'y associe un léger gonflement de la région parotidienne gauche, un aspect inflammatoire de l'orifice du canal de Sténon, une rougeur diffuse de la gorge. Le patient est envoyé à l'hôpital Claude-Bernard où il reste jusqu'au 8 juillet, ne recevant que streptomycine et isoniazide.

Dès le retour dans le service, reprise du 1314 et, le lendemain, rechute de la parotidite déterminant un nouveau transfert à Claude-Bernard où le diagnostic d'oreillons est écarté.

A partir de ce moment, traitement par streptomycine, P.A.S. et I.N.H., qui est poursuivi sans interruption jusqu'en janvier 1961.

Outre la parotidite, était apparue au cours du traitement une gynécomastie.

OBSERVATION N° II

Mme G... Marie (13 512), 34 ans, aide-soignante, est hospitalisé le 8 avril 1960 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire limitée du lobe supérieur droit, découverte par un examen systématique radiologique. Etat général satisfaisant.

Un traitement, associant l'isoniazide (500 mg) et le 1314 (1 g), est mis en route. Initialement bien toléré, la malade accuse après trois semaines de traitement des troubles digestifs (gastralgies, nausées). Malgré la réduction à 750 mg de la dose quotidienne d'I.N.H., les troubles s'aggravent (vomissements, anorexie intense) et ne cèdent pas malgré l'administration de pansements gastriques, d'ésérine et de spasmolytiques.

Le 10 juin, on observe un état d'anxiété vraiment pathologique et les premières idées délirantes : la patiente est obsédée par la crainte d'avoir un cancer à l'estomac. Le 20 juin, tandis que persistent les troubles digestifs, malgré une tentative d'administration du 1314 par suppositoires, le tableau

est celui d'une mélancolie anxieuse et délirante typique, avec crises de larmes, agitation, palpitations, impression d'étouffement, insomnie. Les idées d'incubabilité dominent : la malade est sûre d'avoir un cancer ; elle sent qu'il la ronge ; elle veut qu'on lui dise la vérité ; elle est en train de mourir. Il s'y associe des idées de culpabilité et de persécution : c'est de sa faute si sa fille a été violée ; la police la poursuit et va la faire exécuter. Il n'y a ni confusion, ni hallucinations. Dans le même temps, la malade refuse de s'alimenter et maigrit de 3 kg.

Le 27 juin, elle est transférée dans un service spécialisée où six électrochocs sont pratiqués qui déterminent une rapide amélioration.

A son retour dans le service, le 16 juillet, l'état dépressif a régressé, les idées délirantes ont disparu, mais une grande anxiété persiste. L'appétit et les digestions sont toujours médiocres. On associe au Marsilid du complexe B, des extraits de foie et de la vitamine B12, qui ont une action favorable.

Le 3 août, la malade est autorisée à rejoindre son foyer, ayant retrouvé un comportement normal et son poids initial. Le traitement par l'association I.N.H. + 1314 qui n'a jamais été interrompu sera poursuivi sans incidents jusqu'au 2 octobre 1960.

Cette observation justifie plusieurs commentaires :

— L'existence d'une prédisposition : il s'agissait d'une anxieuse de longue date, facilement triste, ayant déjà fait un petit accès dépressif trois ans auparavant.

— Un choc affectif survenu quelques mois plus tôt (viol de sa fille par un voisin) pouvait motiver ce nouvel épisode.

— Enfin, l'action très rapide de la sismothérapie, malgré la continuation de la chimiothérapie anti-tuberculeuse, est un fait à retenir.

OBSERVATION N° III

M. B... Auguste (13586), 50 ans, employé de garage, est hospitalisé le 13 avril 1960 pour une tuberculose nodulaire du lobe supérieur droit, découverte par un examen radiologique systématique. Etat général satisfaisant (poids : 61,500 kg).

Un traitement, associant I.N.H. (600 mg) et 1314 (1 g), est institué et bien toléré pendant les trois premières semaines, en dépit de quelques gastralgies.

Le 20 mai, devant l'intensité des troubles digestifs, le 1314 est administré en suppositoires. Mais, au début de juin, les premiers signes d'une mélancolie anxieuse et délirante se manifestent : il refuse de prendre ses médicaments, fait des difficultés pour s'alimenter et déclare qu'il a un cancer.

Le 22 juin, notre patient est examiné par le docteur BERTAGNA, qui porte le diagnostic de dépression atypique avec délire interprétatif, notant que « le malade est convaincu qu'il va devenir fou et qu'il est environné de psychiatres camouflés chargés de guetter son comportement ». Dans ce même temps, amaigrissement de 4 kg.

Le traitement par l'I.N.H. + 1314 est arrêté et remplacé par streptomycine + P.A.S. On administre du Nozinan (150 mg par jour) et du Tofranil (150 g par jour). Les troubles psychiques régressent et le poids augmente de 3,500 kg en une semaine.

Le malade sort du service le 26 juillet et sera traité sans incidents en sanatorium par l'association I.N.H. + Streptomycine + P.A.S.

La régression rapide des troubles dès l'interruption du traitement et l'absence de rechute malgré la poursuite d'une cure tuberculostatique comportant de l'isoniazide, permettent d'incriminer rétrospectivement l'association médicamenteuse initiale.

OBSERVATION N° IV

Mlle B... Aline (16 971), 75 ans, infirmière en retraite, est hospitalisée le 16 avril 1960 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur gauche évoluant depuis 1962, traitée par de multiples cures d'antibiotiques, toujours bacillifère.

L'état est médiocre (poids : 52 kg).

Un traitement, associant I.N.H. (500 mg) et 1314 (750 mg), est institué. Il est bien toléré jusqu'au début de juillet : la malade accuse alors des troubles digestifs et le 1314 doit être réduit à 500 mg ; de plus, elle se plaint avec insistance de son épaule droite, sans aucun signe objectif, clinique ou radiologique. Sortie du service le 10 août, elle part au sanatorium de Bligny, où l'I.N.H. est poursuivi, l'éthionamine étant remplacé par la streptomycine (1 g deux fois par semaine).

La douleur de l'épaule persiste et gagne la main droite, en particulier les articulations métacarpo-phalangiennes, et devant ce tableau, la malade est adressée dans le service du Professeur COSTE, où le diagnostic reste hésitant entre P.C.E. et syndrome épaule-main. Elle y restera deux mois et sera traitée par phénylbutazone, corticoïdes, aspirine à hautes doses, infiltrations stellaires, sans aucun résultat heureux. En raison des examens bactériologiques toujours positifs, la malade est réadmise dans le service au début de janvier 1961.

Le traitement tuberculostatique est repris, associant streptomycine (1 g tous les trois jours), I.N.H. (50 mg) et 1314 (750 mg). La « polyarthrite » est traitée sans succès par l'aspirine, les corticoïdes, la nivaquine. Vers le 20 janvier, les douleurs s'exagèrent et les deux mains sont gonflées, rouges succulentes, moites, impotentes. De plus, la malade manque d'appétit et est très déprimée, se plaignant sans arrêt, ne quittant pratiquement pas le lit. Un essai de traitement par les sels d'or est tenté devant l'intensité des manifestations articulaires qui touchent les deux mains et les poignets, les deux épaules et le genou droit.

Le 7 février, après la deuxième injection de 5 cg d'allochrysine, la situation s'aggrave : la malade est prostée, parle difficilement et refuse de s'alimenter. L'examen neuro-psychiatrique complet est rendu très difficile par la prostration et l'ensemble évoque un syndrome du tronc cérébral avec participation thalamique : dysarthrie, gros troubles de la sensibilité profonde, déglutition difficile, syndrome de Parinaud avec nystagmus horizontal. Une étiologie vasculaire est considérée comme probable chez cette femme âgée.

Les jours suivants, la malade est subcomateuse, ne s'alimente plus, perd ses matières, cependant que la température monte à 39° et que des escharres fessières apparaissent, ce qui entraîne l'arrêt de toute thérapeutique, à l'exception de la pénicilline.

Le 14 février, contre toute attente, la situation s'améliore ; la malade est plus consciente, parle. Le 15, elle peut s'alimenter, mais reste très déprimée et se plaint de ses mains en pleurant ; les troubles oculaires ont disparu, mais les escharres s'étendent. L'état reste inchangé jusqu'au 2 mars, la malade étant grabataire, toujours anorexique, très déprimée, incapable de toute activité, se plaignant sans arrêt de ses mains qui demeurent gonflés et rouges.

On décide alors d'administrer chaque jour 500 mg de vitamine PP, en une injection. Dès le lendemain, la malade sort de son état de prostration et, le 6 mars, nous la trouvons assise dans son lit, lisant son journal. Elle s'alimente normalement avec bon appétit. Elle souffre toujours de ses mains qui sont moins tuméfiées. Le 10 mars, les douleurs persistent, mais l'aspect des extrémités est normal.

Ainsi, l'interruption forcée du traitement par l'amélioration imprévue qu'elle a entraînée nous permet de penser que les troubles neurologiques ont été une conséquence de la chimiothérapie anti-tuberculeuse. Le rôle possible de l'anicotinoase est suggéré par la véritable résurrection qu'a apportée l'invitamination massive.

OBSERVATION N° V

M. B... Hocène (13 516), manœuvre algérien de 23 ans, est hospitalisé le 19 avril 1960 pour une tuberculose à type d'infiltrat non homogène du lobe supérieur droit, révélé par un point de côté persistant.

Etat général satisfaisant (poids : 59,500 kg).

Un traitement associant I.N.H. (750 mg) et 1314 (1 g) est institué et bien toléré pendant le premier mois.

Le 22 mai, apparaît une stomatite ulcéreuse.

Le 28 juin, après 70 jours de traitement, le malade se plaint de vagues douleurs abdominales, d'asthénie extrême, et entre dans un état de stupeur, avec indifférence, absence de réponse aux questions, incontinence d'urine.

Le traitement tuberculostatique est modifié et le malade reçoit une association streptomycine — P.A.S. On administre du Largactil (150 mg) pendant trois jours.

Le malade sort très rapidement de sa stupeur et retrouve son état antérieur.

Le 28 juillet, on interrompt les injections de streptomycine et de P.A.S. et le malade reçoit jusqu'à sa sortie le 12 août 1960, 650 mg d'isoniazide par jour sans aucun trouble.

Il faut noter un amaigrissement de 1,500 kg dans la semaine ayant précédé l'apparition des troubles neurologiques.

OBSERVATION N° VI

Mme M... Madeleine (13 596), 48 ans, employée de bureau, est hospitalisée le 5 mai 1960 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire avec dissémination micro-nodulaire des deux lobes supérieurs, reconnue à l'occasion d'une altération progressive de l'état général.

Etat général médiocre (poids : 46 kg).

Un traitement, associant I.N.H. (400 mg) et 1314 (1 g), est institué et bien toléré pendant la première semaine.

Le 23 mai, des manifestations digestives mineures surviennent (anorexie, gastralgies) et un amaigrissement de 1 kg se produit en une semaine, se poursuit lentement, tandis qu'un certain degré de nervosité avec insomnie et asthénie s'installe.

Le 31 juillet, la situation s'aggrave : anorexie totale, gastralgies très pénibles, nausées, insomnie rebelle ; l'anxiété se manifeste alors, apparemment motivée par les troubles digestifs : la malade croit qu'elle est atteinte d'un cancer de l'estomac.

Le 10 août, la situation devient très inquiétante. Le tableau clinique est alors celui d'une grande mélancolie délirante : refus de se lever, de manger, prostration avec des idées délirantes et sentiments de culpabilité : « J'ai un cancer à l'estomac, au poumon, à la matrice et c'est bien ma faute si j'en suis arrivée là ». Il existe même une ébauche de délire de négation : « Je me décompose ; je n'est plus de foie ; mon sang ne s'écoule plus ». L'anxiété est extrême et la mimique adaptée aux propos, mais l'orientation dans le temps et l'espace reste bonne ; il n'y a pas de troubles de la mémoire, ni de confusion mentale.

La malade maigrit de 4 kg en deux semaines.

La chimiothérapie est alors interrompue et un traitement par Nozinan et Tofranil institué. Devant l'amélioration, la chimiothérapie est reprise le 1^{er} septembre : la grande mélancolie délirante se manifeste à nouveau et s'aggrave rapidement malgré l'administration de Marsilid, aboutissant le 12 septembre à un état stuporeux avec incontinence des matières, en même temps que survient une diarrhée profuse.

Le 1314 est alors remplacé par la streptomycine, et l'I.N.H. est poursuivi à la même dose. Au bout de 48 heures, une nette amélioration se dessine et la malade accepte de s'alimenter. Le 21 septembre, elle n'a plus de diarrhée, s'intéresse à son entourage, sourit et lit. L'appétit revient et la malade reprend 5 kg.

Elle sort le 15 décembre en parfait état sur tous les points. Il faut souligner que cette malade a toujours eu un tempérament anxieux, qu'elle avait eu un état dépressif quelques mois plus tôt à la suite d'un deuil familial et qu'on trouvait un choc affectif précédant de peu les premières manifestations révélatrices de la tuberculose.

OBSERVATION N° VII

M. D... Alexandre (13 844), 67 ans, retraité, est hospitalisé le 23 mai 1960 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire limitée des deux sommets, révélée par une hémoptysie.

Etat général médiocre (poids : 44 kg).

Un traitement associant I.N.H. (450 mg) et 1314 (1 g) est institué, bien toléré pendant les trois premières semaines, encore que le malade ait maigri de 3 kg, probablement du fait de l'anorexie progressive.

Fin juin, les troubles digestifs s'exagèrent rapidement par des gastralgies rebelles, et au début juillet, des manifestations anxieuses surviennent et une mélancolie délirante se constitue en quelques jours.

A l'agitation anxieuse, avec insomnie et déambulation nocturnes, s'associe un délire de persécution : tout le monde lui en veut ou le fait chanter, il se place sous la protection de la police. Mais le thème est mélancolique : tout est de sa faute ; il a commis des crimes ; il veut s'en confesser au commissaire de police.

De plus, il existe des idées d'incurabilité et un certain degré de confusion mentale, peut-être en rapport avec la sénilité.

Un traitement par le Tofranil est institué. L'éthionamide est interrompue le 11 juillet. Le malade retrouve rapidement son état normal et reprend du poids (40 kg le 24 juillet ; 43 kg le 7 août).

Jusqu'à sa sortie du service le 8 décembre 1960, il recevra un traitement associant I.N.H. — streptomycine — P.A.S., sans présenter de troubles.

OBSERVATION N° VIII

M. T... Grégoire (14 217), 57 ans, cuisinier, métis négro-asiatique, originaire de la Martinique, est hospitalisé le 13 juillet 1960 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale.

L'état général est très altéré (poids : 44,500 kg) et il existe une intoxication éthylique manifeste. Un traitement associant I.N.H. (500 mg) et 1314 (1 000 mg) est institué.

Le premier mois, le malade maigrit de 2 kg et présente des troubles digestifs : anorexie intense, constipation opiniâtre.

Après deux mois de traitement, l'état général est de plus en plus mauvais, les troubles digestifs persistent, l'amaigrissement atteint 4 kg et l'asthénie devient extrême.

Au début octobre, une éruption cutanéomuqueuse apparaît. Débutant au niveau des coudes, elle s'étend rapidement à la face antéro-interne des bras et des avant-bras ; elle atteint ensuite le cou et la face, le tronc et les fesses ; en une semaine, elle est généralisée, respectant cependant les mains et les pieds. Il s'agit de petits éléments érythémateux, prurigineux, recouvert de squames, prenant un aspect vésiculeux et même bulleux au niveau des fesses et des coudes.

Simultanément, une stomatite est révélée par une sensation de brûlure buccale qu'exagère l'ingestion d'aliments épicés. La muqueuse buccale et linguale a une coloration rouge foncé très anormale. Quelques jours plus tard, se développe une parotidite bilatérale. Enfin, les yeux apparaissent congestionnés et la vascularisation conjonctivale anormalement développée à l'examen biomicroscopique.

Un traitement par la vitamine PP (500 mg par jour en injection intramusculaire) est institué le 12 octobre 1960. L'effet est très net : la parotidite régresse en 36 heures, les lésions cutanéomuqueuses s'atténuent. Un heureux effet est également enregistré sur l'asthénie et l'anorexie.

Le 12 novembre, la persistance de lésions marginales de la langue et d'une dermatose squameuse et pigmentée, la persistance de manifestations digestives et d'asthénie, l'absence de reprise pondérale, justifient l'arrêt de l'éthionamide et son remplacement par la streptomycine. Par ailleurs, on adjoint de l'hydrocortisone pour pallier à une insuffisance surrénale infraclinique. Dès lors, l'amélioration de l'état général est rapide : tous les troubles régressent et le poids augmente de 8 kg en trois mois.

OBSERVATION N° IX

Mme F... (5 287), 35 ans, vendeuse, est hospitalisée le 26 septembre 1960 pour des lésions tuberculeuses ulcéro-nodulaires limitées du lobe supérieur droit. L'état général est satisfaisant (poids : 60 kg).

Un traitement associant I.N.H. (800 mg sous forme de glyconiazide), cyclosérine (500, 750 puis 1 000 mg à partir du quinzième jour) est institué, associé à du phénobarbital (0,10 g).

Il est bien toléré jusqu'au début novembre. La malade se plaint alors de ne plus être dans son état normal ; elle a moins d'appétit, elle est fatiguée et irritable, elle ne dort plus. Elle déclare en particulier qu'elle a l'impression de ne plus être la même personne et de sentir sa langue comme si elle était trop volumineuse.

On prescrit du Largactil, du Procalmadiol et du Nembutal : les troubles semblent régresser. Mais, au début décembre, ils se manifestent de nouveau et la malade maigrit de 2 kg. En même temps, se développent des lésions cutanées. Il s'agit d'une séborrhée très importante, prédominant au niveau des sillons nasogénien et du front, avec gros comédons, kératose folliculaire et acné. Il s'y associe une abondante chute des cheveux et une stomatite angulaire avec ulcération fissuraire douloureuse. De plus, notre patiente est déprimée, demande sa sortie. Elle se plaint de sa langue, de ses pieds qui sont le siège de douleurs lancinantes à prédominance nocturne.

Devant cet ensemble de signes, on pratique un dosage de nicotinamide dans le sang, qui révèle un taux bas, franchement pathologique (0,350 mg %).

Le 18 janvier, un traitement par la vitamine PP est entrepris ; la malade a alors maigri de 4 kg depuis son hospitalisation. L'appétit est peu modifié, mais le comportement et les lésions cutanées sont influencées de façon spectaculaire. L'euphorie revient, l'asthénie disparaît, les revendications cessent. On constate surtout la cicatrisation en quelques jours de la stomatite angulaire et une très nette régression de la séborrhée et de l'acné. Cependant, les douleurs des pieds persistent et gênent le sommeil.

Le 4 février, on associe à la vitamine PP une ampoule de 250 mg de pyridoxine : après deux semaines de ce traitement, les douleurs ne se sont pas atténuées, alors que la perlèche a complètement disparu et que la peau est redevenue normale. On ajoute alors une ampoule de 100 mg de vitamine B1 ; sans meilleur résultat après deux semaines d'invitamination triple.

OBSERVATION N° X

M. G... (Ville), 63 ans, consulte pour tuberculose ulcéro-nodulaire de moyenne étendue. L'état général est médiocre.

Le traitement, associant I.N.H. et 1314, est commencé le 9 décembre 1959. Il est mal toléré (anorexie), et, assez rapidement se manifestent, au niveau des deux mains, des douleurs à type de crampe, avec importante diminution de la force musculaire. Il s'y associe des douleurs du coude et de l'épaule gauche.

Ces troubles qui ont justifié l'arrêt du traitement au soixantième jour persistent pendant quelques semaines, puis disparaîtront définitivement.

OBSERVATION N° XI

M. N... (ville), 42 ans, consulte pour une tuberculose ulcéro-nodulaire très étendue. L'état général est très médiocre. Il existe une intoxication éthylique manifeste.

Le traitement associant I.N.H. et 1314 est commencé le 2 mai 1960. Il est mal toléré (troubles digestifs). Le 9 août, le malade se plaint de douleurs dans l'épaule droite et de fourmillements dans les mains ; il présente en même temps une grande asthénie et des troubles de la mémoire. A l'examen, on ne trouve aucun signe de polynévrite ; la force musculaire et les réflexes sont normaux tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Le 22 août, la main droite est douloureuse et on constate un gonflement diffus, avec gêne à l'ouverture et à la fermeture des doigts. Ce syndrome du type épaule-main régresse rapidement après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° XII

Mme C... Andrée (16 543), 18 ans, manutentionnaire, entre dans le service le 10 décembre 1960 pour une tuberculose pulmonaire massive du poumon gauche, aiguë, fébrile, bacillifère.

Cette jeune femme est enceinte de sept mois et son état général est sévèrement atteint. Le premier traitement entrepris associe l'I.N.H. et la streptomycine. Elle accouche normalement le 19 janvier et à partir du 23 février on adjoint au traitement de l'éthionamide (1 g par jour).

Un mois plus tard, la malade accuse une anorexie importante, une asthénie marquée, des paresthésies des extrémités, et son caractère s'aigrit avec tendance à la mauvaise humeur.

Elle reçoit alors de la vitamine PP (1 g puis 500 mg chaque jour par voie intramusculaire). L'amélioration est nette, tant sur le plan physique que psychique. Elle retrouve ses forces et son appétit ; elle redevient souriante et gaie.

Elle quitte le service pour le sanatorium d'Hauteville le 14 mai, en excellent état général.

OBSERVATION N° XIII

M. T... Claude (16 631), 25 ans, ouvrier spécialisé, est hospitalisé le 5 juillet 1961 pour tuberculose pulmonaire bilatérale étendue, bacillifère, nodulaire à gauche, ulcéro-nodulaire à droite, découverte d'examen systématique.

L'état général est totalement altéré avec amaigrissement, asthénie, anorexie. Le malade reçoit à partir du 9 juillet l'association I.N.H. (650 mg) + 1314 (750 mg), qui sont parfaitement tolérés jusqu'à son transfert en sanatorium où le 1314 doit être arrêté au bout de trois mois en raison de troubles digestifs sévères, de troubles polynévritiques des membres inférieurs et d'un état dépressif inquiétant.

Le taux de la nicotinamide était avant son départ inférieur à la normale (0,390 mg %). Chute progressive de la nicotinamidémie qui est à 0,385 au moment des accidents.

OBSERVATION N° XIV

M. N... (15 687), 50 ans, peintre, d'origine vietnamienne, en France depuis vingt ans, est hospitalisé le 27 février 1961 pour une tuberculose nodulaire sous claviculaire gauche, découverte d'examen systématique.

Bon état général (poids : 55,600 kg). Bacilloscopie négative.

L'audiogramme étant très perturbé, le traitement associé, à partir du 16 mars, l'I.N.H. (600 mg) et le 1314 (1 g). Trois mois plus tard, le malade commence à se plaindre de fourmillements, de paresthésies, de sensations douloureuses des extrémités. Le 24 juin, l'examen retrouve une diminution globale de la force musculaire au niveau des membres supérieurs, alors qu'elle est normale aux membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux sont vifs, le cutané plantaire en flexion des deux côtés. Les troubles de la sensibilité subjective sont retrouvés : fourmillements, picotements, hyperesthésie cutanée avec sensations douloureuses au tact ; la pression des masses musculaires est douloureuse aux quatre membres. L'examen du liquide céphalo-rachidien est strictement normal.

Après prélèvement de sang pour dosage de la nicotinamidémie, on adjoint au traitement de la vitamine PP (1 g par jour par voie parentérale). Au bout de quinze jours, on note une importante amélioration ; seuls persistent des phénomènes douloureux au niveau du membre supérieur droit dont la force musculaire est globalement diminué. Pour obtenir une meilleure récupération neurologique, l'I.N.H. et le 1314 sont arrêtés pendant quinze jours et on ajoute à la vitamine PP de la pyridoxine (500 mg par jour).

Le traitement anti-tuberculeux est repris le 7 juillet, mais le 1314 est remplacé par de la cyclosérine (750 mg par jour) après sept mois de traitement l'I.N.H. est arrêté et la cyclosérine est poursuivie seule.

Le malade est transféré le 5 novembre au sanatorium de Villiers-sur-Marne. Les phénomènes polyneuropathiques ont alors disparu, mais on note une limitation douloureuse des deux épaules, surtout à droite, assez évocatrice d'une périarthrite scapulo-humérale.

Le traitement par la cyclosérine est poursuivi pendant cinq mois à Villiers, d'où ce malade sort le 31 mars 1962. Il sera arrêté définitivement en mai.

Notre patient a été revu en septembre 1962 : on note alors une libération totale des deux épaules. Seule persiste une discrète raideur du genou gauche. Sur le plan pulmonaire, la régression radiologique est totale.

Commentaires : la carence en nicotinamide est prouvée par un dosage pratiqué à l'acmé des troubles et avant toute invitamination. Il montre un taux particulièrement bas (0,275 mg %). Les dosages pratiqués aux trentième et soixantième jours du traitement objectivaient la baisse progressive de la nicotinamidémie (0,446 et 0,390 mg %), au cours de l'invitamination, les dosages ont montré l'amélioration progressive de la nicotinamidémie jusqu'à des chiffres normaux (0,640 en juillet, 0,720 en août, 0,680 en septembre).

Par contre, les épreuves de charge en tryptophane ont toujours été négatives, l'élimination d'acide xanthurénique étant inférieure à 30 mg par 24 heures ; témoignant ainsi de l'absence de carence biologique en pyridoxine.

OBSERVATION N° XV

M. A... Brahim (15 902), 23 ans, manœuvre Nord-Africain, en France depuis cinq mois, est hospitalisé le 21 mars 1961 pour une tuberculose pulmonaire nodulaire du lobe supérieur droit, découverte lors d'un examen de dépistage systématique.

L'état général est satisfaisant et le malade est mis à l'association I.N.H. (600 mg) et 1314 (1 g) à partir du 12 avril.

Deux mois plus tard, le 12 juin, on note l'existence d'une gynécomastie bilatérale, légèrement sensible à la palpation, avec écoulement par le mamelon droit. Le 18 juillet, on note l'apparition d'une éruption de type pellagroïde, occupant le pourtour de la bouche et les sillons naso-géniens. Les dosages de nicotinamidémie confirment l'existence d'une anicotosose (0,320 et 0,370 mg %). Le 1314 est arrêté, remplacé par la streptomycine, et le malade reçoit de la vitamine PP.

Après dix jours de vitaminothérapie, les lésions cutanées ont presque totalement disparu, mais la gynécomastie diminue beaucoup plus lentement. Le malade est transféré le 13 septembre au sanatorium de Champcueil. Son taux de nicotinamide est alors remonté à des taux normaux (0,490 mg %).

OBSERVATION N° XVI

M. Z... Mohamed (15 976), 38 ans, manœuvre Nord-Africain, en France depuis 8 ans, entre dans le service le 1^{er} avril pour tuberculose ulcéro-nodulaire du lobe supérieur droit découverte à l'occasion d'un déclin de l'état général.

L'état général est, en fait, assez satisfaisant et le malade reçoit à partir du 16 avril de l'I.N.H. (600 mg) et de l'éthionamide (1 g).

Trois mois plus tard, le malade accuse des paresthésies des extrémités des membres supérieurs, prédominant à droite, avec diminution de la force musculaire segmentaire, suivis quelques jours plus tard d'une gynécomastie bilatérale à prédominance gauche et de fourmillements dans les membres inférieurs.

Les dosages successifs montrent un abaissement progressif de la nicotinamidémie qui était à 0,400 mg % quinze jours avant l'apparition des premiers troubles (le dosage n'a pu être fait à l'acmé des accidents en période de vacances).

L'administration d'amide nicotinique entraîne une nette amélioration des signes neurologiques, tandis que se révèle le taux sanguin de vitamine PP (0,585 puis 0,700 mg %). Lorsque le malade est transféré au sanatorium de Villiers, seule persiste encore la gynécomastie, quoique moins importante.

OBSERVATION N° XVII

M. B... Louis (16 210), 27 ans manœuvre, est hospitalisé le 3 mai 1961 pour tuberculose pulmonaire apicale gauche, nodulaire, découverte à l'occasion d'un examen pré-nuptial.

L'altération de l'état général est manifeste, amaigrissement de 7 kg en six semaines (pèse 69 kg pour une taille de 1,80 m).

La streptomycine étant contre indiquée par une atteinte rénale, le malade reçoit de l'I.N.H. (700 mg) et du 1314 (750 mg) à partir du 25 mai. Deux mois plus tard, on note l'existence d'une éruption acnéiforme au niveau de la face. Une semaine après l'apparition de l'éruption, le malade est retrouvé la nuit, en dehors de l'hôpital, assis sur un banc, fumant une cigarette, ne se souvenant pas de ce qui s'est passé. L'examen neurologique, le fond d'œil, l'électro-encéphalogramme, sont strictement normaux. Deux jours plus tard, nouvelle fugue nocturne. Le malade accusait depuis quelques jours une asthénie croissante et une anorexie.

Le malade reçoit alors de la vitamine PP, et, après trois semaines d'invitamination, les lésions cutanées ont complètement disparu, mais l'état neuro-psychiatrique reste inchangé. Les antécédents de somnambulisme et l'examen mental font attribuer les troubles psychiques à un état névrotique constitutionnel. Toutefois, les lésions cutanées et les taux de nicotinamidémie à la limite très inférieure de la normale (0,400) ne permettent pas de rejeter formellement l'hypothèse d'une anicotinose d'origine médicamenteuse.

OBSERVATION N° XVIII

M. G... Hector (16 721), 70 ans, est hospitalisé le 19 juillet 1961, pour une tuberculose ulcéro-nodulaire bacillifère du lobe supérieur droit, évoluant depuis 1943.

Etat général médiocre (poids : 52 kg, pour 1,70 m).

Un traitement associant les perfusions de P.A.S. et d'I.N.H. (250 mg) et l'éthionamide (750 mg) est institué. A la mi-août, apparaît une anorexie, un amaigrissement, et, le 19, le P.A.S. est remplacé par la cyclosérine (750 mg). Les troubles digestifs s'aggravent lentement et, en octobre, apparaissent des fourmillements dans les doigts de la main droite, auxquels s'associent des douleurs à topographie cervico-brachiale, naissant au niveau du rachis, irradiant à l'épaule, à la face externe du bras et de l'avant-bras. L'examen note un blocage de l'articulation scapulo-humérale, les mouvements se faisant par la scapulo-thoracique. La main droite est œdématisée et a un aspect succulent. Il existe une diminution de la force motrice, essentiellement distale, sans systématisation. Les réflexes, la sensibilité objective, sont normaux. L'examen électro-myographique, pratiqué le 10 novembre, permet de conclure à un processus neurogène partiel peu évolutif, de type polynévritique.

Un dosage de vitamine PP montre un taux bas à 0,370 mg % le 30 octobre.

Le malade reçoit avec succès de la nicotinamide par voie intramusculaire.

OBSERVATION N° XIX

M. O... André (17 365), 50 ans, représentant, est hospitalisé le 20 janvier 1962 pour poussée évolutive d'une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale, évoluant depuis 1953.

Etat général très médiocre. Le malade présente un tableau complet d'insuffisance ventriculaire droite, et, après assèchement des œdèmes, son poids est de 61 kg. Outre la thérapeutique tonocardiaque et diurétique, un traitement associant I.N.H. (600 mg) et 1314 (750 mg) est institué et bien toléré pendant deux mois.

Au début d'avril, on note une anorexie croissante, un état d'agitation et d'anxiété, accompagné d'insomnie. Sa langue est rouge. Il accuse des brûlures épigastriques, un état nauséux qui contribuent à augmenter l'anorexie (le malade pèse alors 56 kg). Un dosage de nicotinamidémie révèle une chute importante par rapport aux taux antérieurs (0,430 mg %, alors qu'il était de 0,640 mg % avant traitement).

L'I.N.H. est alors arrêté et on administre de la vitamine PP (1 g par jour). On associe au 1314 de la cyclosérine (750 mg).

Sous l'influence de la vitaminothérapie, le malade s'améliore, retrouve son appétit, et les troubles digestifs disparaissent.

Mais, au début du mois de mai, apparaissent des troubles neuro-psychiques : notre malade ne trouve plus ses mots, a une impression de « tête vide » ; les objets lui échappent des mains ; ne reconnaissant plus ses objets personnels, il se trompe même de lit et va jusqu'à uriner dans le lit de son voisin !... Il existe une tendance au suicide : devant un placard, il nous raconte qu'il éprouve l'irrésistible désir de s'y précipiter et de s'y cogner ! De tous ces troubles il garde une conscience frappante et nous décrit d'une écriture maladroite les troubles dont il souffre dans de nombreuses lettres. Malgré l'arrêt du 1314 et l'administration de vitamine PP, les troubles s'aggravent au point de justifier un transfert au Pavillon des agités, où un dosage de nicotinamidémie se révèle à 0,400 mg % (le malade ayant reçu de fortes doses de nicotinamide).

OBSERVATION N° XX

Mme L... Célestine (17 945), 52 ans, sans profession, est hospitalisée le 2 février 1962 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale, découverte deux mois plus tôt à l'occasion d'un épisode pulmonaire aigu.

Etat général médiocre : la malade qui pèse 53 kg a maigri de 10 kg en sept mois. Bacilloscopie positive.

La malade, lorsqu'elle est hospitalisée, reçoit déjà depuis un mois de l'I.N.H. (450 mg) et de la streptomycine (1 g). Devant les perturbations de l'audiogramme, la streptomycine doit être arrêtée et est remplacée le 28 mars par du 1314 (1 g).

Le 15 avril, la malade accuse des vertiges, se plaint de nausée, d'anorexie croissante. Le psychisme laisse à désirer, marqué par un état dépressif avec crise de larmes, état qui s'accuse avec idées de suicide. L'anorexie devient intense. La malade se plaint de vives douleurs de l'épaule gauche et de paresthésies des extrémités.

L'hypothèse d'accidents d'avitaminose est soulevé, d'autant qu'un dosage de nicotinamidémie, pratiqué le 26 mars, donc avant l'introduction d'éthionamide, se révèle bas (0,360 mg %) et que l'épreuve de charge au tryptophane montre une élimination d'acide xanthurénique de 45 mg par 24 heures. On adjoint au traitement de la vitamine PP (500 mg $\times$ 2). En 48 heures, les douleurs de l'épaule disparaissent et l'état psychique s'améliore considérablement. Seuls persistent l'anorexie et un certain engourdissement des doigts.

Le traitement anti-tuberculeux est donc poursuivi, mais le 5 mai, la malade veut absolument quitter le service et s'habille. Très anxieuse, elle accuse l'interne « de vouloir l'empoisonner, de lui faire coaguler son sang, de lui avoir rendu la peau sèche, de lui donner par ses traitements une tachycardie qui va la faire mourir ». Elle sens sa tête complètement vide. Elle dit que l'interne a voulu la faire gonfler comme un cochon, qu'il lui aurait trouver un amant !... Elle accuse toujours l'interne de lui faire des piqûres qui vont l'empêcher de

marcher et la tuer. A cette grande inquiétude sur sa santé, s'ajoute un élément d'érotisme : on lui a trouvé un amant, et l'interne, toujours lui, aurait raconté des histoires qu'elle n'ose répéter.

Un dosage de PP pratiqué alors montre un taux très bas, 0,280 mg %.

Devant ce tableau, la malade est transférée le jour même aux pavillons des agités, où elle va être isolée et traitée pendant trois jours par Halopéridol, Artane, Phénergan, et vitamines B6 et PP à fortes doses. Elle en revient le 8 mai, très améliorée. Elle n'a plus d'idées délirantes, ni d'agitation, mais elle reste anxieuse. L'éthionamide est arrêté. Le traitement est poursuivi sans incident par l'I.N.H. seul.

Deux points doivent être soulignés dans cette observation :

— Le terrain psychique particulier, à la fois familial puisque sa mère présentait un état mélancolique avec tendance dépressive, mais aussi personnel : en juillet 1961, notre patiente avait subi un important traumatisme psycho-affectif. Elle avait perdu sa fille unique dans un accident de la voie publique et ce choc avait été suivi de troubles psychiques sévères (refus de l'alimentation, indifférence totale envers son entourage) justifiant même un séjour dans un service neuro-psychiatrique.

— La possibilité d'une carence pré-existante au traitement chez cette femme dénutrie et alcoolique chronique ; cette hypothèse paraît renforcée par l'existence de lésions cutanées érythémato-papuleuses, prurigineuses, entraînant une sensation de cuisson, et siégeant sur les parties découvertes.

OBSERVATION N° XXI

M. P... Vladimir (18 852), 45 ans, monteur-électricien, est hospitalisé le 6 février 1962 pour une poussée évolutive d'une tuberculose pulmonaire datant de 1952, découverte à l'occasion d'une altération de l'état général.

Perte de poids depuis un mois (pèse actuellement 64 kg pour 1,80 m) ; lésions pulmonaires ulcéro-nodulaires bilatérales bacillifères.

Un traitement associant 1314 (1 g), P.A.S. intraveineux (15 g) et streptomycine (1 g) est institué et bien toléré pendant deux mois.

Le 6 avril, apparaît un état dépressif avec hallucinations olfactives et exagérations des sensations olfactives et gustatives.

Cinq jours plus tard, apparaît sur la face un érythème prurigineux qui prend rapidement un aspect pellagroïde caractéristique. Un prélèvement étant pratiqué, pour dosage de la nicotinamidémie ; le malade reçoit 500 mg de vitamine PP par jour et l'érythème pellagrique disparaît rapidement, malgré l'administration poursuivie de 1314. Les anomalies olfactives et gustatives persistent ; l'éthionamide est arrêté et remplacé par l'I.N.H. (600 mg). Tout rentre rapidement dans l'ordre et le malade quitte le service le 16 mai : il pèse alors 68,700 kg.

Le dosage pratiqué à l'acmé des accidents a montré un taux anormalement bas (0,373 mg %), alors qu'avant traitement le taux de la nicotinamidémie était normal (0,640 mg %).

OBSERVATION N° XXII

M. S... Pierre (19 011), 40 ans, agent de direction, est hospitalisé le 1^{er} mars 1962 pour tuberculose grave et invétérée, évolutive, avec volumineuse cavité du sommet gauche et dissémination nodulaire bilatérale, associée à une tumeur blanche du coude gauche.

Etat général relativement conservé (57 kg pour 1,64 m). Il s'agit d'un éthylique qui, depuis le début de sa tuberculose en septembre 1959, a toujours mal observé les prescriptions thérapeutiques. En raison des troubles de l'audition, un traitement associant I.N.H. (450 mg), cyclosérine (750 mg), 1314 (750 mg), pyridoxine (150 mg) et nicotinamide (50 mg), est institué et est bien toléré pendant un mois.

Le 10 avril, le malade accuse des troubles variés : paresthésie des extrémités, hyperreflectivité, anxiété, état dépressif entrecoupé de phases d'excitation avec auto-accusation et tendance hypomaniaque. Le lendemain, devant l'aggravation des troubles neuro-psychiques, en particulier des manifestations d'excitation maniaque, le malade est transféré au Pavillon des agités.

Il y séjournera 10 jours, pendant lesquels le traitement antituberculeux sera arrêté, et il y est traité par Largactil, Halopéridol, vitamines B6 et PP.

A son retour dans le service, les troubles psychiques ont totalement disparu : la cyclosérine est définitivement arrêtée et les doses d'I.N.H. sont réduites à 450 mg.

Au prix de l'association de vitamines, d'halopéridol et d'artane, l'association d'I.N.H. à doses faibles et de 1314 est tolérée et semble bénéfique. Cependant, ce sujet instable et caractériel sort, sur sa demande, le 2 juin 1962.

Plusieurs points doivent être soulignés dans cette observation :

- L'existence d'une intoxication éthylique chronique.
- L'instabilité psychique pré-existante.
- L'absence d'effet protecteur de la vitaminothérapie B6 et PP administrée d'emblée.

— Enfin, l'existence malgré cette invaturation d'un taux bas de nicotinamidémie à l'acmé des troubles psychiques (0,400 mg % le 14 avril).

OBSERVATION N° XXIII

M. C... Pierre (19 298), 39 ans, typographe, est hospitalisé le 3 mai 1962 pour une tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale, découverte à la suite d'une altération récente de l'état général.

Etat général moyen (52,400 kg). Bacilloscopie positive.

A partir du 8 mai, le malade reçoit un dérivé de l'éthionamide (1321) à raison de 1 g par jour.

Après six semaines de traitement, alors qu'on notait un début d'amélioration radiologique, le patient devient anorexique et l'on observe une nette altération du caractère avec tendance dépressive : le malade nous dit : « Qu'il ne guérira jamais ».

Ces troubles s'accroissent et, le 4 juillet, il nous explique qu'il a un cancer, qu'il a entendu ses voisins le dire. Le lendemain, il annonce : « Qu'on veut le couper en morceaux, et l'emmener à la morgue, ce qui, dit-il, est triste quand on est père de deux enfants... ».

Le traitement anti-tuberculeux est arrêté, et, avant qu'un traitement neuro-sédatif ait pu être entrepris, sa famille l'emmène dans la soirée du 5 juillet, contre l'avis médical.

Le dosage de la nicotinamidémie, normal, avant traitement (0,520 mg %), obiectivait un mois plus tard, donc avant l'apparition des premières manifestations cliniques, une baisse sensible (0,350 mg %). Nous n'avons pu pratiquer de dosage à l'acmé des troubles psychiques, le malade ayant prématurément et sur sa demande quitté l'hôpital.

La chimiothérapie a été entreprise par un médecin de ville (I.N.H. à très fortes doses). Les troubles ont reparu et le malade a tenté de se pendre...

OBSERVATION N° XXIV

M. M... Domingo (19 900), 54 ans, ouvrier spécialisé, est hospitalisé le 11 septembre 1962 pour une tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale, étendue, découverte en juillet 1962 à l'occasion d'un examen systématique.

Son histoire est la suivante :

Un traitement associant I.N.H. (900 mg), 1314 (trois comprimés à 250 mg + un suppositoire à 500 mg), et pyridoxine (250 mg) ; est institué en juillet 1962 par son médecin traitant. Après dix jours de traitement, l'éthionamide doit être arrêté en raison de troubles digestifs sévères : vomissements, pesanteur épigastrique, anorexie intense, auxquels s'associent des vertiges. Le traitement est alors modifié et comprend I.N.H. (900 mg), pyridoxine (250 mg) et P.A.S. buccal ; il sera poursuivi jusqu'au 9 septembre. Le patient qui pesait au début de sa maladie 68 kg, a alors perdu plus de 6 kg.

Le 9 septembre, chez cet homme sans aucun antécédent psychiatrique, sans imprégnation éthylique, apparaît un accès confusionnel avec délire mélancolique : le malade se croit au paradis, pense qu'il est mort et que sa femme a voulu l'empoisonner, puis, dans des intervalles de lucidité, se rend compte que tout cela n'est qu'hallucinations. Le malade est alors hospitalisé d'urgence à l'hôpital Bichat (service du Professeur Ch. DEBRAY). Dans la nuit suivant son hospitalisation, un accident identique se reproduit à trois reprises. Sous l'action du procalmadiol, le syndrome délirant s'estompe, mais l'état confusionnel persiste encore quelques jours et le patient est transféré le 11 septembre dans le service du Professeur BROUET.

A son entrée dans le service, l'état général s'est amélioré (65 kg pour 1,69 m). Les troubles digestifs ont disparu. Il n'existe plus de confusion mentale. On note seulement un certain déficit de la mémoire, encore que le patient se souvienne parfaitement de ses crises d'hallucinations. Le dosage de la nicotinamidémie pratiqué le 12 septembre montre un taux bas (0,350 mg %) et l'épreuve de charge en tryptophane est anormal (50 mg d'acide xanthénique par 24 heures).

Un traitement comprenant de l'I.N.H. à doses plus faibles (600 mg), de la streptomycine (1 g) et du P.A.S. auxquels on adjoint nicotinamide (500 g) et pyridoxine (250 mg), est institué. Le patient sort le 25 octobre : son état général est très satisfaisant et son état psychique est normal.

A côté de la carence en amide nicotinique, biologiquement démontrée, deux points doivent encore attirer notre attention ; ce sont :

- le rôle probable de l'I.N.H. administré à doses anormalement élevées (900 mg pour un homme de 68 kg).

- l'absence d'effet protecteur de la pyridoxine administrée en association avec la chimiothérapie.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons observé chez des tuberculeux traités conjointement par l'isoniazide et l'éthionamide, avec une fréquence non négligeable, des accidents digestifs, psychiques, névritiques et cutanéo-muqueux, dont les caractères sont très proches de ce que l'on a pu observer dans les carences vitaminiques et plus particulièrement au cours de la Pellagre.

II. — La constatation de cette maladie pellagreuse thérapeutique nous a conduit à rechercher chez nos malades une possible carence vitaminique :

1° La pratique de l'épreuve de charge en tryptophane ne nous a pas permis de retrouver une carence en vitamine B₆, même purement biologique, chez nos malades traités par l'association isoniazide-éthionamide.

2° La recherche d'une carence en vitamine PP, par dosage biologique de la nicotinamidémie, nous a conduit aux constatations suivantes :

- La chimiothérapie antituberculeuse a entraîné une baisse significative du taux de la nicotinamidémie des malades traités.
- L'apparition d'accidents thérapeutiques s'est accompagnée dans la plupart des cas d'une chute de la nicotinamidémie à des taux nettement pathologiques.

3° Le rôle de l'anicotinoase dans le déterminisme de ces accidents nous paraît encore confirmé par les résultats thérapeutiques obtenus avec la vitamine PP.

III. — Nous nous sommes efforcés d'élucider le rôle majeur de la chimiothérapie antituberculeuse dans le déterminisme des accidents. Sans méconnaître la possibilité d'une carence conditionnée par l'alcoolisme chronique, par un trouble de l'absorption digestive ou par une augmentation des besoins physiologiques au cours de l'infection tuber-

culeuse, il nous semble que les interférences médicamenteuses exercent un rôle primordial en se substituant aux métabolites normaux selon le principe de la compétition.

IV. — La connaissance de ces faits et de la place capitale des vitamines du groupe B dans le métabolisme du bacille tuberculeux, nous a conduit à étudier expérimentalement l'action de la vitamine PP sur l'infection tuberculeuse et à rechercher une éventuelle interaction thérapeutique de l'isoniazide et de la vitamine PP. Cette expérimentation sur le cobaye a donné les résultats suivants :

1° Nous n'avons pas observé d'interaction entre la vitamine PP et l'isoniazide, que la vitamine soit administrée d'emblée ou qu'elle ne soit associée à l'isoniazide qu'après un délai d'un mois.

2° Nous n'avons pas observé d'action tuberculostatique de la vitamine PP qui, au contraire, administrée seule, aggrave la tuberculose expérimentale.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BROUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERT (A.): — Antivitamines, antimétabolites and chemotherapy (*Brit. Med. Bull.*, 12, 67, 1956.)
- ALBERT (A.). — Mode of action of isoniazide (*Nature*, 177, 525, 1956).
- ALBERT (A.) et REES (C. W.). — The destruction of isonicotinic acid hydrazide in the presence of haemin (*Biochem. J.*, 61, 128, 1955).
- ALLAN (G. W.), LEES (A. W.) et ROBERT (G. B.). — A trial of ethionamide (*Brit. J. Dis. Chest.*, 55, 91, 1961).
- ALMAIDA (F. das N.) et DAVID (H. L.). — Simultaneous administration of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide. Determinations of the inhibition power of serum from patients medicated with these drugs (*Acta Tuberc. Scandinav.*, 36, 199, 1958).
- AMERICAN TRUDEAU SOCIETY. — The toxicity of isoniazid : A report of the Committee on Therapy (*Am. Rev. Tuberc.*, 68, 302, 1953).
- BALLIF (L.), LWOFF (A.), QUERIDO (A.) et ORNSTEIN (I.). — La nicotinamidémie chez les pellagres (*C. R. Soc. Biol.*, 131, 903, 1939).
- BARCLAY (W.), EBERT (R. H.) et KOCH-WESER (D.). — Mode of action of isoniazid (*Amer. Rev. Tuberc.*, 67, 490, 1953, et *Amer. Rev. Tuberc.*, 70, 784, 1954).
- BEAN (W. B.), SPIED (T. D.) et BLANKENHORN (M. A.). — Secondary pellagres (*Medecine*, 23, 177, 1944).
- BENHAMOU (E.). — L'avitaminose B₆ (*Algérie Méd.*, 62, 37, 1958).
- BENHAMOU (E.) et AMOUCH (P.). — L'électrophorèse de masse pour le dépistage des carences en vitamine B₆ (*C. R. Soc. Biol.*, 153, n° 2, 1211, 1959).
- BENHAMOU (E.) et TIMSIT (M.). — Les polynévrites de l'isoniazide (*Presse Médicale*, 64, 199, 1956).
- BENHAMOU (E.) et TIMSIT (M.). — Les manifestations mineures et majeures de l'avitaminose B₆ et leur traitement (*Le Concours Médical*, 78, 7, 1956).
- BERNARD (E.), BROUËT (G.), DADDI (G.), RIST (N.), SCHERDING (J.-P.), THIBIER (R.) et VÉRAN (P.). — Acquisitions récentes en chimiothérapie anti-tuberculeuse (*Colloque aux Journées de Laënnec*, 30 avril et 1^{er} mai 1960 in *Le Poumon et le Cœur*, 15, 1085, 1959).

- BERNARD (E.), JARNIOU (A. P.), ISRAEL (L.), ENJALBERS (M.) et FABRE (Mlle C.). — Traitement de la tuberculose pulmonaire. Les doses « fortes » d'isoniazide (*Presse Médicale*, 68, 209, 1960).
- BERTOYE (P.) et BERNHEIM (M.). — La Pellagre (*Traité de Médecine*, vol. 4, 68, Masson éditeur, Paris, 1948).
- BICKNELL (F.) et PRESCOTT (F.). — The vitamins in medicine (1 vol., 916 pp., W. Heinemann éditeur, London, 1948).
- BIEHL (J.-P.) et NIMITZ (H. J.). — Use of high dose of isoniazid toxicity studies (*Amer. Rev. Tuberc.*, 70, 430, 1954).
- BIEHL (J.-P.) et VILIER (R. W.). — Effect of isoniazid on pyridoxine metabolism (*J.A.M.A.*, 156, 1549, 1954).
- BIEHL (J.-P.) et VILIER (R. W.). — The effect of isoniazid on vitamin B6 metabolism; its possible significance in producing isoniazid neuritis (*Proc. Soc. Exp. Biol. med.*, 85, 389, 1954).
- BILLOD (E.). — Traité de la Pellagre, d'après des observations recueillies en Italie et en France, suivi d'une enquête dans les asiles d'aliénés (Victor Masson et Fils, éditeur, Paris, 1870).
- BIRD (O. D.). — Vitamin Content of tubercle bacilli (*Nature*, 159, 33, 1947).
- BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — A propos de 8 cas de pellagre observés au cours de dysenteries amibiennes chroniques. Les pellagres post-dysentériques (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 63, 630, 1947).
- BOISSIER (J.-P.). — La pyridoxine. Importance biologique, perspectives thérapeutiques (*Presse Médicale*, 67, 1395, 1959).
- BOONE (I. U.), TURNEY (D. F.) et LANGHAM (W. H.). — Isoniazid in vitamin B6. Deficient rats (*J. Lab. and Clin. Med.*, 46, 549, 1955).
- BOONE (I. U.), STRANG (V. G.) et ROGERS (B. S.). — Effect of pyridoxal on uptake of C 14 activity from labelled isoniazid by mycobacterium tuberculosis (*Am. Rev. Tuberc.*, 76, 568, 1957).
- BOONE (I. U.) et WOODWARD (K. T.). — Relationship of pyridoxine and its derivatives to the mechanism of action of isoniazid (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 84, 292, 1953).
- BOPP (K. P.). — The pathological morphology of pulmonary TB due to tuberculosis, with reference to metabolism and endocrine conditions (*Tuberkulosearzt*. 11/8, 483, 1957).
- BOUCHARD (Ch.). — Recherches nouvelles sur la pellagre (Savy éditeur, Paris, 1862).
- BRICAIRE (H.), THIBIER (R.), VIVIEN (J.-N.), PESANT (P.) et LEPEUPLE (A.). — Syndrome d'hypercorticisme surrénalien au cours du traitement chimio-antibiotique de la tuberculose pulmonaire (*Presse Méd.*, 68, 515, 1960).
- BROUET (G.), MARCHE (J.), PALEY (P. Y.), JALLUT (H.) et FERRAN (Mlle J.). — Action de l'isoniazide sur la tuberculose pulmonaire humaine. Rapport de 70 cas traités pendant 3 à 9 mois (*Thérapie*, 8, 546, 1953).

- BROUET (G.), MARCHE (J.), CHEVALLIER (J.), NICOLLE (M. H.) et NÉVOT (P.). — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association d'isoniazide et d'éthionamide (*Rev. Tuberc. et Pneumol.*, 25, 145, 1961).
- BROUET (G.), MARCHE (J.), RIST (N.), CHEVALLIER (J.) et LE MEUR (H.). — Etude préliminaire de l'activité du thioamide de l'acide éthyl-isonicotinique (1314 Th) dans la tuberculose pulmonaire commune de l'homme (*Rev. de Tub. et de Pneumol.*, 23, 36, 1959).
- BROUET (G.) et MARCHE (J.). — Manifestations pellagreuses induites par certaines chimiothérapies anti-tuberculeuses (*Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 145, 453, 1961).
- BROUET (G.). — Thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th). Etudes cliniques (*Bull. Int. Un. Tuberc.*, 28, 228, 1958).
- BROUET (G.). — Les nouvelles médications anti-tuberculeuses (*Path. Biol.*, vol. 9, n° 21-22, 2135, 1961).
- BROUET (G.) et GODEAU (P.). — Quelques données sur le métabolisme de l'I.N.H. dans l'organisme. Déductions thérapeutiques (*Progrès Médical*, 89, 5, 1961).
- BROUET (G.) et CHRÉTIEN (J.). — Incidents et accidents des médications tuberculeuses modernes (*Sem. Hôp. Paris*, 33, 299, 1957).
- BROUET (G.). — Les nouvelles médications anti-tuberculeuses (*Rev. Prat.*, 10, 267, 1960).
- BROUET (G.) et EVEN (Ph.). — Actualités thérapeutiques en phthisiologie (*Thérapie*, 17, n° 4, 725, 1962).
- BRUN (J.), CAYRE (R. M.) et VIALIER (J.). — Influence de la vitamine B6 sur l'activité antituberculeuse de l'isoniazide (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 148, 1817, 1954).
- BUHL (K.) et CHRISTIANSEN (J. V.). — Pellagroïde Hudforandringer Under Isoniazidbehandling (Dermatose pellagroïde durant un traitement par l'isoniazide) (*Ugeskr. Laeg.*, 120, 837, 1958).
- BURNS (J. J.) et OCNNEY (A. H.). — Water-soluble vitamine. Part 1 (ascorbic acid, nicotinic acid, vitamin B6, biotin, inositol) (*Ann. Rev. Biochem.*, 29, 413, 1960).
- CAMBIER (J.). — Les convulsions de nourrisson consécutives à un apport insuffisant ou à l'utilisation métabolique défectueuse de la pyridoxine (*Presse Médicale*, 87, 1821, 1959).
- CARLSON (H. B.), ANTHONY (E. M.) et RUSSELL (W. F. Jr.). — Prophylaxis of isoniazid neuropathy with pyridoxine (*New Engl. J. Med.*, 255, 118, 1956).
- CARROT (E.) et CHARLIN (A.). — La forme mentale de la pellagre (*Am. Méd. Psych.*, 2, 481, 1944).

- CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.), CATHALA (H. P.) et AUGUSTIN (P.). — Sur un cas d'encéphalopathie transitoire par carence en pyridoxine au cours d'un traitement prolongé par l'isoniazide (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 77, 461, 1961).
- CHAMBATTE (Ch.), PERNOD (J.), MOREAU (A.), BOUSQUET (C.), ENJALBERT (M.) et LEDEDETE (A.). — La thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte (étude de 48 cas traités pendant une période de deux à trois mois) (*Rev. Tuberc.*, 23, 407, 1959).
- CHAMBATTE (C.), PERNOD (J.) et MOREAU (A.). — L'expérimentation du 1314 à l'Hôpital militaire Percy (*Le Poumon et le Cœur*, 15, 1115, 1959).
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CRASTES DE PAULET (A.), BONNET (H.), PETIT (M.) et GUILLAUMOT (R.). — Accidents provoqués par l'isoniazide au cours des traitements prolongés de la tuberculose de l'enfant : I. Etude clinique ; II. Interprétation ; III. Résultats biologique (*Pédiatrie*, Lyon, 15, 623, 1960).
- CHLOPICKI (L.). — Sur des troubles neurologiques au cours du traitement par l'isoniazide (*Rev. Neurol.*, 100, 761, 1959).
- CHORINE (V.). — Action de l'acide nicotinique sur les bacilles du genre « *Mycobacterium* » (*C. R. Ac. des Sc.*, 220, 150, 1945).
- CLECKLEY (H. M.), SYDENSTRICKER (U. P.) et GEESLIN (L. E.). — Nicotinic acid in the treatment of atypical psychic states associated with malnutrition (*J.A.M.A.*, 112, 2107, 1939).
- COHEN (R.) et les Médecins du Sanatorium des Etudiants et du Dispensaire Guy-Renard. — Etude à court terme de traitements par le 1314 Th (Travail préliminaire) (*Rev. de Tub. et de Pneumol.*, 23, 185, 1959).
- COHEN (R.), KALSER (M. H.) et THOMPSON (R. V.). — Fatal hepatic necrosis secondary to isoniazid therapy (*J.A.M.A.*, 176, 877, 1961).
- COLEMAN (C. M.). — A proposed mode of action for isoniazid in the tubercle bacillus and other biological systems (*Amer. Rev. Tuberc.*, 69, 1062, 1954).
- COLLAS (R.), MARISSAL (G.), SEBBAG (V.). — Tentative de suicide à l'I.N.H. (*Rev. Tuberc.*, 25, 423, 1961).
- COPPINI (D.), BENASSI (C. A.) et MONTORSI. — Quantitative determination of tryptophan metabolite (via kynurenine) in biologic fluids (*Clin. Chem.*, 5, 391, 1959).
- COURSIN (D. B.). — Convulsive seizures in infants with pyridoxine deficient diet (*J.A.M.A.*, 154, 406, 1954).
- CRASTES DE PAULET (A.) et PETIT (R.). — Effet du L(-) tryptophane sur la carence en vitamine B6, déterminée par l'isoniazide (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 154, 161, 1960).
- CYMERMAN-CRAIG (J.), WILLIS (D.), RUBBO (S. D.) et EDGAR (J.). — Mode of action of isonicotinic hydrazide (*Nature*, 176, 34, 1955).

- DALGLIESH (C. E.). — The relation between pyridoxine and tryptophan metabolism studied in the rat (*Biochem*, 52, 3, 1952).
- DALGLIESH (C. E.). — Interrelationships of tryptophan, nicotinic acid and other B vitamins (*Brit. Med. Bull.*, 12, 49, 1956).
- DAVIES (D.) et GLOWINSKI (J.-J.). — Jaundice due to isoniazid (*Tubercle*, 42, 504, 1961).
- DAVISON (A. D.). — The mechanism of the inhibition of decarboxylase by I.N.H. (*Communications. Congrès de Biochimie*, 1956).
- DEBAY (A.), MARCHE (J.) et LAMOTTE (M.). — Comparaison des effets exercés par la pyridoxine et l'amide nicotinique vis-à-vis des crises convulsives provoquées par l'isoniazide (*Sté Française de Thérapeutique et Pharm.*, à paraître).
- DELAY (J.), LAINE (B.) et BUISSON (J.-F.). — Note concernant l'action de l'isoniazide utilisé dans le traitement des états dépressifs (*Annales Médico-Psychologiques*, n° 2-5, 689, 1952).
- DUGOIS (P.), MACARY (C.), et COLOMB (L.). — Acné et lucite des mains chez une malade traitée par le 1314 Th (*Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph.*, 66, 743, 1959).
- EDGE (J. R.) et WÉBER (J. C. P.). — Ethionamide (1314 Th) an Viomycin in the treatment of resistant pulmonary tuberculosis (*Tubercle*, 41, 424, 1960).
- ELLINGER (P.), COULSON (R. A.) et BENESH (R.). — Production and release of nicotinamide by intestinal floras in man (*Nature*, 154, 270, 1944).
- EVANS (V. L.). — Pellagra with psychosis and minimal physical symptoms (*J.A.M.A.*, 112, 1249, 1939).
- FARBER (J. E.) et MILLER (D. K.). — Nutritional studies in tuberculosis. Niacin (Nicotonic acid) and Riboflavin deficiency (*Am. Rev. Tuberc.*, 48, 412, 1943).
- FLEISCHMAJER (R.) et RYMAN (A. B.). — Clinical significance of derangements of tryptophan metabolism (*Arch. of Dermat.*, 84, 563, 1961).
- FOUQUET (J.), TEYSSIER (L.), GERNU (P.) et HEYMANN (Mlle V.). — Association isoniazide-éthionamide dans le traitement de la méningite tuberculeuse (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 113, 411, 1962).
- FROSTIG (J.-P.) et SPIES (T. D.). — The initial nervous syndrome of pellagra and associated deficiency diseases (*Amer. J. Med. Sci.*, 199, 268, 1940).
- FOURIER (A.), MICHAUX (P.), CABANEL (G.), CLERGET (O.) et THIODET (J.). — Tentative de suicide par le Rimifon (*Algérie Médicale*, 61, 897, 1957).
- FUST (B.) et STUDER (A.). — Über die antituberkulose Wirkung des Nikotylamids (*Helv. Med. Acta*, 18, 449, 1951).
- GAUTHIER (M.). — Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'isoniazide et ses dérivés (*Thèse Médecine*, Paris, 1955).

- GERBEAUX (J.), BACULARD (A.), HÉBERT-JOUAS (J.) et COUVREUR (J.). — Premiers essais de traitement de la tuberculose de l'enfant par l'éthioamide de l'acide éthyl-isonicotinique (19 observations) (*Arch. Fr. Pédiat.*, 16, 1236, 1959).
- GERNEZ-RIEUX (C.), TACQUET (A.), FOURNIER (P.) et MACQUET (V.). — Notre expérience du 1314 Th (Trécator) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Lille Médical*, 5, 53, 1960).
- GLASS (W. H.). — B-complex deficiency in tuberculosis : gastro-intestinal manifestations (*Am. Rev. Tuberc.*, 46, 285, 1942).
- GLAZER (H. S.), FICHTER (B.), MUELLER (J.-F.) et VILTER (R. W.). — Effect of pyridoxine deficiency induced by desoxy-pyridoxine in human subjects upon excretion of NI - methyl-nicotinamide after tryptophan administration (*Arch. Biochem and Physics*, 32, 424, 1951).
- GLAZER (H. S.), MUELLER (J.-F.), THOMPSON (C.), HAWKINS (V. R.) et VILTER (R. W.). — A study of urinary excretion of xanthurenic acid and other tryptophan metabolites in human beings with pyridoxine deficiency induced by desoxypyridoxine (*Arch. Biochem. and Biophysics*, 33, 243, 1951).
- GODEAU (P.). — Dosage biologique de l'isoniazide. Intérêt pratique en clinique et en thérapeutique (*Thèse Médecine*, Paris, 1960).
- GONNARD (P.) et CAMIER (M.). — Isoniazide et métabolisme du tryptophane (*Path. Biol.*, vol. 10, n° 3-4, 231, 1962).
- GOUNELLE (H.), RAOUL (Y.), VALLETTE (A.) et MARCHE (J.). — Précisions sur la vitamine PP et la pellagre (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 21, 1225, 1945).
- GOUNELLE (H.). — Un nouveau signe de la dénutrition : la parotidite de carence par carence azotée élective (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 68, 866, 1952).
- GREENBERG (L. D.) et RINEHART (J.-F.). — Etudies on blood pyridoxine of vitamin B6 deficient monkeys (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 70, 20, 1949).
- GREENBERG (L. D.), BOHR (D. F.), Mc GRATH (H.) et RINEHART (J.-F.). — Xanthurenic acid excretion in the human subject on a pyridoxine. Deficient Diet (*Arch. of Biochem.*, 21, 237, 1949).
- GRUNBERG (E.) et BLENCOME (W.). — The influence of pyridoxin on the in vivo antituberculous activity of isoniazid (*Am. Rev. Tuberc.*, 71, 898, 1955).
- GYORGY (P.). — The history of vitamin B6 (*Amer. J. Clin. Nutr.*, 4, 313, 1956).
- HARDING-CHARDONNET (F.). — Rôle de la pyridoxine dans le métabolisme du L. et du D. tryptophane. Comparaison entre les effets de l'avitaminose B6 directe et provoquée par l'isonicotinyl hydrazide (I.N.H.) (*Arch. Sco. Physiol.*, 13, 227, 1959).
- HARRISON (R. J.) et FEIWEL (M.). — Pellagra caused by isoniazid (*Brit. Med. J.*, 2, 852, 1956).

- HARVIER (P.) et PERRAULT (M.). — Actualité de la vitamine B6 (*La Revue du Praticien*, 4, 3005, 1954).
- HAWKINS (W. W.) et BARCKY (J.). — An experimant on human B6 deprivation (*Science*, 108, 284, 1948).
- HAWTHORN (E.), GÉROLAMI (A.) et ROUVIER. — Erythème pellagroïde avec troubles neurologiques acropathiques (*Société des Hôp. de Marseille*, séance du 23 janvier 1962).
- HOOKE (O.). — Polyneuritis caused by hydrazide of isonicotinic acid. A report of 7 cases (*Act. Med. Scand.*, 147, 167, 1953).
- HORIOT (M.). — La vitamine PP du sang. Méthodes de dosage. Taux normaux (*Thèse Médecine*, Paris, 1942).
- HUGUES (H. B.), BIEHL (J.-P.), JONES (A. P.) et SCHMIDT (L. H.). — Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis (*Amer. Rev. of Tuberc.*, 70, 267, 1954).
- HUGUES (H. B.), SCHMIDT (L. H.) et BIEHL (J.-P.). — The metabolism of isoniazid. Its implications in therapeutic use of the drug (*Trans. of 14th conf. on Chemoth. of Tuberc.*, 14, 217, 1955).
- HUNTER (R. A.). — Confusional psychosis with residual organic cerebral impairment following isoniazid therapy (*Lancet*, 2, 960, 1952).
- HUTTON (P. W.) et TONKIN (I. M.). — Ethionamide (1314 Th) with streptomycin in acute tuberculosis of recent origin in Uganda Africans. A pilot study (*Tubercle*, 41, 253, 1960).
- HYATT (H. W. Sr.). — Acute poisoning from overdose of isoniazid (*Amer. J. Dis. Chil.*, 102, 228, 1961).
- INBONA (J. M.). — Etude clinique des avitaminoses nicotiniques (*Thèse Médecine*, Paris, 1941).
- ISSELBACHER (K. J.) et DAWSON (A. M.). — Nicothic acid (*The Practitioner*, 182, 40, 1959).
- JENKINS (W. J.), ORLOWSKI (S.) et SIZER (I. W.). — Glutamic aspartic transaminase. III. Inhibition by isoniazid (*J. Biol. Chem.*, 234, 265, 1959).
- JEUNE (M.), COTTE (J.), HERMIER (M.), YASSE (L.) et LERICHE (Mme). — L'épreuve de charge au tryptophane comme moyen de détection des apyridoxinoses chez l'enfant (*Pediat.*, 14, 853, 1959).
- JHNSON (J. A.). — Nutrition and tuberculosis in the adolescent (*Amer. Rev. Tuberc.*, 74, 173, 1956).
- JOLLIFFEE (N.), BOWMAN (N.), ROSENBLUM (K. M.) et FEIN (H. D.). — Nicotinic acid deficiency encephalopathy (*J.A.M.A.*, 114, 307, 1940).
- JOLLIFFEE (N.). — Treatment of neuropsychiatric disorders with vitamins (*J.A.M.A.*, 117, 1496, 1941).
- JOLLIFFEE (N.) et SMITH (J.-J.). — Nutrition in the practice of medicine (*M. Clin. North Amer.*, 27, 567, 1943).

- JONES (P. O.). — Pyridoxine (vitamin B₆) (*The Practitioner*, 182, 45, 1959).
- JORDAL (C.), DESPREZ (R.), DEUSCHLE (K.), MUSCHENHEIM (C.) et Mc DERMOTT (W.). — Ineffectiveness of nicotinamide and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis (*Amer. Rev. Resp. Diseases*, 83, 899, 1961).
- JUSTIN-BESANÇON (L.) et LWOFF (A.). — Vitamine antipellagreuse et avitaminoses nicotiniques (1 vol., 268, Masson et Cie, édit., Paris, 1942).
- JUSTIN-BESANÇON (L.), IMBONA (J.-M.), et PERGOLA (F.). — Les manifestations mentales des avitaminoses nicotiniques (*Sem. Hôp. Paris*, 18, 295, 1941).
- JUSTIN-BESANÇON (L.), PERGOLA (F.) et CHAPPELARD. — Cas parisiens d'avitaminose nicotinique (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 24-25-26-27, 681, 1941).
- KALINOWSKI (S. Z.), LLOYD (T. W.) et MOYES (E. N.). — Complication in the chemotherapy of tuberculosis. A review with analysis of the experience of 3148 patients (*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 83, 359, 1961).
- KAMRIM (R.) et GAMMON (G. D.). — Mechanism of convulsive seizures induced by pyridoxine deficiency (*Abstr. Ann. Meet. Amer. Acad. Neurol.*, 10, 32, 1958).
- KILLAM (K. F.) et BAIN (J. A.). — Convulsants hydrazides -I- In vitro and in vivo inhibition of vitamin B₆ enzymes by convulsant hydrazides (*J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 119, 255, 1957).
- KISSEL (P.), ARNOULD (G.) et HARTMANN (P.). — Neuro-activité et neuro-toxicité de l'I.N.H. (*Le Concours Médical*, 76, 2595, 1954).
- KONNO (K.), KURZMANN (R.) et BIRD (K. T.). — The metabolism of nicotinic acid in mycobacteria (*Am. Rev. Tuberc.*, 75, 529, 1957).
- KONNO (K.). — The metabolism of nicotinic acid of acid fast bacilli (*Proc. Japan Acad.*, 29, 289, 1953).
- KUPKE (G.) et KNAPP (A.). — Ueber die Durchführung der Tryptophanbelastung zum Nachweis eines vitamin B₆ Mangels (*Die Nahrung*, 3, 402, 1959).
- LANDOUZY (H.). — De la pellagre sporadique (1 vol., J.-B. Baillière, éditeur, 1860).
- LAUCKNER (J. R.). — Acceptability of Ethionamide in Nigerian patients (*Tuberc.*, 41, 367, 1960).
- LECHAT (P.), DELEAU (Mme D.) et DEVILLE-CHABROLLE (Mlle A.). — Etude expérimentale du pouvoir protecteur de la pyridoxine vis-à-vis des effets toxiques de l'isoniazide (*Soc. Fr. de Thérapeutique et Pharmacodynamie*, séance du 16 mai 1962).
- LEGGAT (P. O.). — Ethionamide neuropathy (*Tubercle*, 43, 95, 1962).
- LEIGH (O.). — Pellagra and the nutritional neuropathies : a neuropathological review (*J. Ment. Sc.*, 98, 155, 1962).
- LEITCH (I.) et HEPEURN (A.). — Pyridoxine : metabolism and requirement (*Nutr. Abstr. Rev.*, 31, 389, 1961).
- LEPKOVSKY (S.), ROBOZ (E.) et HAAGEN-SMIT (A. J.). — Xanthurenic acid and its role in the tryptophan metabolism of pyridoxine deficient rats (*J. Biol. Chem.*, 149, 195, 1943).

- LEPEUPLE (A.), THIBIER (R.), VIVIEN (J. N.), GROSSET (J.) et CANETTI (G.). — Les troubles psychiques provoqués par l'isoniazide. Leur relation avec les antécédents psychiques et le taux sanguin d'isoniazide libre des malades (*Revue de la Tuberculose*, 23, 214, 1959).
- LÉVI-VALENSI (A.), LÉVI-VALENSI (P.) et FARISSE (Mme P.). — Tuberculose, isoniazide et carence en vitamine B6 (*Rev. Tuberc.*, 26, 634, 1962).
- LÉVY (D.), HAAPANEN (J.), RUSSELL (W. F. Jr.) et MIDDLEBROOK (G.). — Effect of pyridoxine on concentration of active isoniazid in serum (*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 81, 102, 1960).
- LICHSTEIN (H. C.). — Mechanism of competitive action of isonicotinic acid hydrazide and vitamin B6 (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 88, 519, 1955).
- LICHSTEIN (H. C.), GUNSALUS (I. C.) et UMBREIT (W. W.). — Function of the vitamin B6 group : pyridoxal-phosphate (codecarboxylase) in transamination (*J. Biol. Chem.*, 161, 311, 1945).
- LUCAS (C. C.) et RIDOUT (J. H.). — The vitamins. In BEST (C. H.) et TAYLOR (N. B.). — The physiological basis of medical practice (*Williams et Wilkins et Baltimore*, 1961).
- MACKANESS (G. B.). — The intra-cellular activation of pyrazinamide an nicotinamide (*Am. Rev. Tuberc.*, 74, 718, 1956).
- MANIOS (S. G.) et PANAGOS (M.). — Acute pellagroïd dermatitis caused by prolonged isoniazid therapy (*Hellen. Istr.*, 30, 1446, 1961).
- MARCHE (J.). — Etudes et recherches sur certains métabolismes vitaminiques (vitamine A et carotène ; vitamine C ; vitamine PP) (*Thèse Médecine*, Paris, 1 vol., 369, Laval Médical éditeur, Québec, 1951).
- MARIE (J.), HENNEQUET (H.), LYON (G.), DEBRIS (P.) et LE BALLE (J.-C.). — Les crises convulsives pyridoxine sensibles du nouveau-né et du nourrisson (*Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiatr.)*, 35, 1411, 1959).
- MC CONNEI (R. B.) et CHEETMAN (M. D.). — Acute pellagra during isoniazid therapy (*Lancet*, 263, 959, 1952).
- MC CUNE (R.), DEUSCHLE (K.) et MC DERMOTT (W.). — The delayed apparence of isoniazid antagonim by pyridoxin in vivo (*Am. Rev. Tuberc.*, 76, 1100, 1957).
- MC DERMOTT (W.) et TOMPSETT (R.). — Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acidic environments in vitro (*Amer. Rev. Tuberc.*, 70, 748, 1954).
- MC KENZIE (D.), MALONE (L.), KUSHNER (S.), OLESON (J.-J.) et SUBRAROW (Y.). — The effect of nicotinic acid amide on experimental tuberculosis of white nice (*J. Lab. Clin. Med.*, 33, 1249, 1948).
- MARSHALL CLARKE (G. B.) et O'HEA (A. J.). — Chronic pulmonary tuberculosis (treatment with ethionamide combined with cycloserine on oxytetracycline) (*Brit. Med. J.*, 1, 636, 1961).
- MEISTER (A.) et DOWNEY (P. F.). — Evidence for participation of vitamin B6 in glutamine-x-keto acid transamination. Deamidation reaction (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 49, 1956).

- MEYER (A.), BARBIER (P.), GILLIÈRE (Mlle M.) et GIROIR (Mlle A. M.). — Activité antituberculeuse de l'isoniazide associé à la pyridoxine (étude expérimentale) (*Rev. Tuberc.*, 26, 488, 1962).
- MIDGLEY (R. L.). — Some observations on the use of ethionamide in the treatment of pulmonary tuberculosis (*Dis Chest.*, 42, 262, 1962).
- MOLINA (C.), AMOUCH (P.), SIRVEN (J.) et LÉVI-VALENSI (P.). — Le test au tryptophane en pratique phthisiologique (*Rev. Tub. et Pneumol.*, 25, 1057, 1961).
- MOLINA (C.), GOUJON (M.) et COSTAGLIONA (M.). — Notre expérience du 1314 dans le traitement des tuberculoses pulmonaires chroniques (*Journ. Pneumo-Phthisiolo. Afrique du Nord*, 9, 43, 1960).
- MOLINA (C.). — Tuberculostatiques et glandes endocrines (à propos de 13 cas de gynécomasties chez les tuberculeux pulmonaires) (*Rev. Tuberc. et Pneumol.*, 23, 845, 1959).
- MOLINIER (A.), MAITRE (R.) et COIRAULT. — Syndrome carentiel fruste avec parotidite dans un cas de dysenterie bacillaire chronique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 68, 481, 1952).
- MORALES (S. M.) et LINCOLN (E. M.). — The effect of isoniazid therapy on pyridoxine metabolism in children (*Am. Rev. Tuberc.*, 75, 594, 1957).
- MOULDING (T. S. Jr.) et GOLDSTEIN (S.). — Hepatotoxicity due to ethionamide (*Am. Rev. of Resp. Dis.*, 86, 252, 1962).
- MÖLLER (P.). — Investigations of the metabolism of vitamin B6 (*Acta Physiol. Scand.*, 23, 47, 1951).
- MUELLER (J.-F.) et VILTIER (R. W.). — Pyridoxine deficiency in human beings induced with desoxyypyridoxine (*J. Clin. Investigation.*, 29, 193, 1950).
- MULLER-WIELAND (K.). — Tuberculosis and nutrition (*Dtsch. Med. J.* : 12/5, 145, 1961).
- NICK (J.), CONTAMIN (F.), LEMPERIÈRE (Th.) et ANQUEZ (L.). — Manifestations neurologiques motrices et sensibles à prédominance unilatérale secondaires à l'usage thérapeutique de l'isoniazide. Est-on en droit de garder le concept de polynévrite à l'isoniazide? (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp Paris*, 72, 739, 1956).
- ORGANICK (A. B.). — Toxic psychosis due to isoniazid : report of three cases with studies of patterns of isoniazid inactivation in the serum (*Am. Rev. Tuberc.*, 79, 799, 1959).
- PEGUM (J. S.). — Nicotinic acid and burning feet (*Lancet*, 2, 536, 1952).
- PHILPOTT (M. G.) et PLAYER (H. P.). — Acute pellagra in a child under treatment with isoniazid (*Archives of Diseases in childhood*, 34, 68, 1959).
- PHILIPS (S.), TREVATHAN (R. D.). — Serum glutamic oxaloacetic transaminase elevation and possible hepato-toxicity accompanying. The administration of ethionamide (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 86, 268, 1962).
- PLUVINAGE (R.) et LELUC (R.). — Alcoolisme chronique et carence en pyridoxine (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 113, 1030, 1962).

- POOLE (G. W.) et SCHNEEWEISS (J.). — Peripheral neuropathy due to ethionamide (*Am. Rev. of Resp. Dis.*, 84, 890, 1961).
- POPE (H.). — Antagonism of isoniazid by certain metabolites (*Am Rev. Tuberc.*, 68, 938, 1953).
- POPE (H.) et SMITH (D. T.). — Synthesis of B complex vitamins by tubercle bacilli when grower on synthetic medium (*Am. Rev. Tuberc.*, 54, 559, 1946).
- POROT (M.). — Isoniazide et psychisme (*Ann. Méd. Psych.*, 112, 161, 1954).
- PRICE (J. M.), BROWN (R. R.) et LARSON (F. C.). — Quantitative studies on human urinary metabolites of tryptophan as affected by isoniazid and desoxypyridoxine (*J. Clin. Invest.*, 36, 1600, 1957).
- QUADRECK (G.), SACHSE (W.) et HESS (O.). — On the anticonvulsive effect of nicotinic acid in animal experiments (*Klin. Wschr. (All.)*, 39, 599, 1961).
- QUERIDO (A.), LWOFF (A.) et LATASTE (C.). — Le dosage de la nicotinamide dans le sang. Application du test Protens au dosage dans le sang (*C. R. Soc. Biol.*, 130, 1580, 1939).
- RADEMAKER (W.), VERLOOP (M. C.). — Valeur de l'épreuve de saturation au tryptophane pour le diagnostic des carences en pyridoxine chez l'homme (*Rev. Hémat.*, 14, 324, 1959).
- RANDOLPH (H.) et JOSEPH (S.). — Toxic hepatitis with jaundice occurring in a patient treated with isoniazid (*J.A.M.A.*, 152, 38, 1953).
- RAUTERBERG (W.). — Is isoniazid metabolic antagonist of nicotinic acid ? (*Ztschr. ges. inn. Med.*, 9, 353, 1954).
- VAN REY (W.). — Question of biologic antagonism of nicotinic acid and isoniazid (*Klin. Wchnschr.*, 32, 229, 1954).
- RICHEL (Ch.). — Carences alimentaires et pathologie interne (*Presse Médicale*, 43, n° 97, 1777, 1938).
- RICHEL (Ch.) et DELBARRE (F.). — L'insuffisance alimentaire (1 vol., 357, *Exp. Scient. Franç.*, éditeur, Paris, 1950).
- RIDDELL (R. W.), STEWART (S. M.) et SOMNER (A. R.). — Ethionamide (*Brit. Med J.*, 1, 1207, 1960).
- RIEMENSNIER (D. K.) et MITCHELL (R. S.). — The effect of pyridoxine on isoniazid serum concentrations in men (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 82/3, 412, 1960).
- RIST (N.), GRUMBACH (F.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.). — Un nouveau médicament antituberculeux actif sur les bacilles isoniazido-résistants : le thioamide de l'acide-x-éthyl-isonicotinique (étude expérimentale) (*Revue de la Tuberculose*, 22, 278, 1958).
- ROBERTS (E.). — Formation and utilisation of aminobutyric acid in brain (*Neurochemistry*, 11, éd. Korey et Nurnberger (Hoeber-Harper, édit. New-York, 1956), série « Progress in Neurobiology », tome 1).
- ROBERTS (E.) et BAXTER (C. F.). — Metabolic studies of amino-butyric acid (*Neurology*, 8, 77, 1958).

- ROBITZER (E. H.) et SELIKOFF (I. J.). — Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (Rimifon, Marsilid) in the treatment of active progressive careans-pneumonie tuberculosis. A preliminary report (*Amer. Rev. Tuberc.*, 65, 402, 1952).
- ROLLIER (R.) et RIMBERT (C. L.). — Pellagre et pellagroïde : à propos d'une flambée de pellagre au Maroc (*Maroc Médical*, 37, 846, 1958).
- ROSEN (F.). — Effect of isonicotinic acid hydrazide on niacin and pyridoxine metabolism in rats.
- ROSS (R. R.). — Use of pyridoxine hydrochloride to prevent isoniazid toxicity (*J.A.M.A.*, 168, 273, 1958).
- RUBIN (B.) et BURKE (J. C.). — Fate of isoniazid (*J. Pharm. and Exp. Ther.*, 107, 219, 1953).
- SCHLENK (R.) et SNELL (E. E.). — Vitamin B6 and transamination (*J. Biol. Chem.*, 157, 425, 1945).
- SCHMIDT (B.), MENNE (W. R.) et MODDE (H.). — The effects of pyridoxine on the course of tuberculosis and on the anti-tuberculosis activity of isoniazid (*Ruber. Arzt.*, 16, 1, 1962).
- SCHULLER (E.) et ENDZT (L. J.). — Epreuves fonctionnelles biochimiques en neurologie. L'épreuve de xanthurénurie après charge en tryptophane (*Presse Médicale*, 68, 2037, 1960).
- SCHWOB (R. A.) et PHILBERT (M.). — Trois cas d'association de polynévrite alcoolique et de tuberculose pulmonaire. Action favorable sur la polynévrite du traitement par l'isoniazide (*Rev. Neurol.*, 94, 651, 1956).
- SHERMAN (H.), CAMPLING (L. M.) et HARRIS (R. S.). — Pyridoxine and fats in metabolism (*Fed. Proc.*, 9, 371, 1950).
- SLAVIN (P.). — Ethionamide in re-treatment of eleven patients with pulmonary tuberculosis (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 85, 745, 1962).
- SNELL (E. E.) et WRIGHT (L. D.). — A microbiological method for the determination of nicotinic acid (*J. Biol. Chem.*, 139, 675, 1941).
- SNELL (E. E.), SEBRELL (W. H.) et HARRIS (R. S.). — The vitamins (*Academic Press*, New-York, 1954).
- SNYDERMANN (S. E.), HOLT (L. E. Jr.), CARRETERO (R.) et JACOBS (K.). — Pyridoxine deficiency in human infant (*J. Clin. Nutrition*, 1, 200, 1953).
- SNYDERMANN (S. E.), CARRETERO (R.) et HOLT (L. E. Jr.). — Pyridoxine deficiency in the human being (*Fed. Proc.*, 9, 371, 1950).
- SOMNER (A. R.), ROSS (J. D.), MC LEOD (H. M.), STEWART (S. M.), HORNE (N. W.) et CROFTON (J. W.). — « 1314 » in pulmonary tuberculosis (*Brit. Med. J.*, 1, 486, 1959).
- SPIES (T. D.), ARING (C. D.), GELPERIN (J.) et BEAN (W. B.). — The mental symptoms of pellagre. Their relief with nicotinic acid (*Am. J. M. Sc.*, 196, 461, 1938).

- SYDENSTRICKER (V. P.). — The neurological complications of malnutrition ; psychic manifestations of nicotinic acid deficiency (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 36, 169, 1943).
- TACQUET (A.), MACQUET (V.) et GERNEZ-RIEUX (C.). — Sur un nouveau procédé d'administration de l'éthionamide (*Rev. Tub. et Pneumol.*, 25, 339, 1961).
- THIERS (H.). — Les vitamines. Biochimie. Biologie. Emploi thérapeutique (1 vol., 626, Masson et Cie éditeurs, Paris, 1956).
- TOWER (D. B.). — Inhibition in the nervous system and G.A.B.A. (Edited by Roberts, London, *Pergamon Press*).
- TOWER (D. B.). — Pyridoxine and cerebral activity (*Nutr. Rev.*, 16, 161, 1958).
- TOWER (D. B.). — Neuro-chemical aspects of pyridoxine metabolism and function (*Amer. J. of Clin. Nutrition*, 4, 329, 1956).
- UDENDRIEND (S.), WEISSBACH (H.) et BOGDANSKI (D. F.). — Pyridoxine and seroroxin formation (*Nutrition Rev.*, 16, 85, 1958).
- UMBREIT (W. W.) et WADDELL (J. G.). — Mode of action of desoxy-pyridoxine (*Proc. Soc. Exp. and Biol. Med.*, 70, 293, 1949).
- UMBREIT (W. W.), SEBRELL (W. H.) et HARRIS (R. S.). — The vitamins V3 (*Academic Press*, New-York, 1954).
- UNGAR (J.), TOMICH (E. G.), PARKIN (K. R.) et MUGGLETON (P. W.). — Effect of pyridoxine on action of isoniazid (*Lancet*, 2, 220, 1954).
- VELTMAN (G.) et BAHRS (G.). — Contribution au mécanisme d'action de l'I.N.H. (*Münch. Med. Wschr.*, 97, 872, 1955).
- VÉRAN (P.), MOIGNETEAU (G.), TRICHÉREAU (R.) et RIST (M.). — Le 1314 Th ou thiamide de l'acide éthyl-isonicotinique dans le traitement de la tuberculose cavitaire (*Rev. de Tub. et de Pneumol.*, 23, 533, 1959).
- VÉRAN (P.), MOIGNETEAU (C.), GEFFRIAUD (M.), TRICHÉREAU (R.) et CORDIER (M.). — L'éthionamide (1314 Th) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Sa place possible près de l'isoniazide dans la thérapeutique d'attaque (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 77, 10, 1961).
- VIDAL (J.) et GUIN (J.-J.). — La triade pellagroïde au cours du traitement par le 1314 et son traitement par la vitamine PP (*Le Poumon et le Cœur*, 18, 311, 1962).
- VIDAL (J.), FOURCADE (J.) et CHAPEL (A.). — Gynécomastie au cours d'un traitement par l'isoniazide (*Montpellier Médical*, 57, 9-10, 1960).
- VILTER (R. W.). — Vitamin B6 in medical practice (*J.A.M.A.*, 159, 1210, 1955).
- VILTER (R. W.), MUELLER (J.-F.), GLAZER (H. S.), JARROLD (T.), ABRAHAM (J.), THOMPSON (C.) et HAWKINS (V. R.). — The effect of vitamin B6 deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings (*The journal of Laboratory and clinical medicine*, 42, 335, 1953).
- VILTER (R. W.). — The metabolism of vitamin B6 in human beings (*Amer. J. of Clin. Nutrition*, 4, 378, 1956).

- VIVIEN (J. N.), THIBIER (R.), LEPEUPLE (A.), BRICAIRE (H.) et PESANT (P.). — Hypercorticisme surrénalien, complication du traitement par l'isoniazide (*Rev. de la Tuberc.*, 24, 377, 1960).
- DE VOOGD (A.), MOUNEY (M.). — Essai clinique de démembrement des incidents dus à l'I.N.H., au 1314 Th, au P.A.S., dans leurs diverses associations. Conclusions pratiques (*Le Poumon et le Cœur*, 18, 425, 1962).
- DE VOOGD (A.), MOUNEY (M.). — Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse sévère par l'association I.N.H.-Ethionamide (1314 Th). Rôle de l'avitaminose PP dans la genèse des incidents thérapeutiques. Possibilités de prévention (*Rev. Tuberc.*, 25, 411, 1961).
- WACHSTEIN (M.). — Evidence for abnormal vitamin B6 metabolism in pregnancy and various disease states (*Amer. J. of Clin. Nutrition*, 4, 369, 1956).
- WAGZ-HOCKERT (O.), MC CUNE (R. M.) et THOMPSETT (R.). — Concurrent administration of pyridoxine and isoniazid (*Am. Rev. Tuberc.*, 74, 471, 1956).
- WAYNE (L.), WILL (J. J.), FRIEDMAN (B. I.), BECKER (L. S.) et VILTER (R. W.). — Vitamin B6 in internal medicine (*Arch. of Int. Med.*, 101, 143, 1958).
- WEISSBACH (H.), BOGDANSKI (D. F.), REDFIELD (B. G.) et UDENFRIEND (S.). — Etudies on the effect of vitamin B6 on 5-hydroxytryptamine (serotonin) formation (*J. Biol. Chem.*, 227, 617, 1957).
- WILLIAMS (H. L.) et WIEGAND (R. G.). — Xanthurenic acid excretion and possible pyridoxine deficiency produced by isonicotinic acid hydrazide and other convulsant hydrazides (*J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 128, 344, 1960).
- YONEDA (M.) et ASANO (M.). — Competitive action of isonicotinic acid hydrazide and pyridoxal in the amino acid decarboxylation of *Escherichia coli* (*Science*, 117, 277, 1953).
- YONEDA (M.), KATO (N.) et OKAJIMA (M.). — Competitive action of isonicotinic acid hydrazide (isoniazid) and vitamin B6 in formation of indole by *E. Coli* (*Nature*, 170, 803, 1952).
- ZATMAN (L. J.), KAPLAN (N. D.), COLOWICK (S. P.) et CIOTTI (M. M.). — Effect of isonicotinic acid hydrazide on diphosphopyridine nucleotidases (*J. Biol. Chem.*, 209, 453, 1954).
- ZATMAN (L. J.), KAPLAN (N. O.), COLOWICK (S. P.). — Inhibition of spleen diphosphopyridine nucleotidase by nicotinamide, an exchange reaction (*J. Biol. Chem.*, 200, 197, 1953).
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I.	17
I. — <i>Les accidents digestifs</i>	17
II. — <i>Les troubles psychiques</i>	18
III. — <i>Les troubles névritiques</i>	21
IV. — <i>Les lésions cutané-muqueuses</i>	22
V. — <i>Commentaires</i>	24
CHAPITRE II.	37
I. — <i>Recherche d'une carence en pyridoxine</i>	37
II. — <i>Recherche d'une carence en vitamine « PP »</i>	40
III. — <i>Résultats thérapeutiques obtenus avec l'amide nicotinique</i>	48
CHAPITRE III.	52
I. — <i>Comment devient-on pellagreu</i>	52
II. — <i>Les interférences médicamenteuses</i>	57
CHAPITRE IV.	62
I. — <i>Pyridoxine et tuberculose</i>	63
II. — <i>Amide nicotinique et tuberculose</i>	64
III. — <i>Etude expérimentale</i>	66
OBSERVATIONS	76
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93

